



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

minoxidil

LONOTEN 10 mg, comprimé sécable

Boîte de 40 (CIP : 34009 326 828 1 2)

LONOTEN 5 mg, comprimé sécable

Boîte de 40 (CIP : 34009 326 830 6 2)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	C02DC01 (Médicament agissant sur le muscle lisse artériolaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Hypertension artérielle sévère après échec d'une thérapeutique antihypertensive associant au moins deux antihypertenseurs dont un diurétique »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure nationale) : 10/01/1983 Rectificatifs d'AMM du 29/12/2016, 12/01/2017 et 30/01/2017 (cf. 04.2 Tolérance)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 C C02 C02D C02DC C02DC01	Système cardiovasculaire Antihypertenseurs Médicaments agissant sur le muscle lisse artériolaire Dérivé de la pyrimidine minoxidil

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2013.

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 11/06/2014, la Commission a considéré que le SMR des spécialités LONOTEN restait important dans l'indication de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Hypertension artérielle sévère après échec d'une thérapeutique antihypertensive associant au moins deux antihypertenseurs dont un diurétique ».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 18 octobre 2010 au 31 octobre 2015). Il a permis d'estimer l'exposition au traitement à 87 772 patients-années. Durant cette période, 291 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, correspondant à un total de 616 événements indésirables.

Trois nouveaux signaux de sécurité ont été détectés et clôturés durant la période de ce PSUR, dont deux ont été réfutés (choriorétinopathie et utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique). Seul le risque d'épanchement pleural a été identifié comme risque et ajouté au RCP.

Les risques importants et les informations manquantes identifiés dans ce PSUR sont :

- Risques importants identifiés :
 - o Rétention hydrique et sodée,
 - o Péricardite, épanchement et tamponnade péricardique,
 - o Tachycardie et tachyarythmie.
- Informations manquantes :
 - o Utilisation pédiatrique,
 - o Utilisation chez les insuffisants hépatiques sévères.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs notamment du 29/12/2016, 12/01/2017 et 30/01/2017). Elles ont notamment concerné les rubriques :

- Posologie et mode d'administration : ajout d'un ajustement de dose pour les patients insuffisants hépatiques.
- Effets indésirables :
 - o Modification de la fréquence des effets indésirables épanchement pleural et sensibilité mammaire de la fréquence indéterminée à peu fréquent ;
 - o Modification de la fréquence de l'effet indésirable troubles gastro-intestinaux de la fréquence indéterminée à fréquent ;
 - o Ajout des effets « œdèmes » (fréquent) et « nécrolyse épidermique toxique » (fréquence indéterminée).
- Propriétés pharmacocinétiques : ajout de résultats de pharmacocinétique concernant l'utilisation du minoxidil chez des patients cirrhotiques.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités LONOTEN est estimé à 1 017. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science concernant l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4}.

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé (HTA de grade 1 avec insuffisance rénale chronique, de grade 2 avec ≥ 3 facteurs de risque ou de grade 3), un traitement médicamenteux peut être débuté d'emblée.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par l'une des 4 classes d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus :

- les diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- les inhibiteurs calciques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés mais apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'ils ne soient plus une classe de choix en prévention primaire, ces médicaments restent un traitement de première intention en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée, il est recommandé d'instaurer une bithérapie qui comportera préférentiellement une association de deux classes parmi les quatre recommandées en 1^{ère} intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC ou ARAII), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Devant une hypertension artérielle résistante (pression artérielle non contrôlée malgré une trithérapie), après avoir éliminé la présence de facteurs de résistance, une non adhésion du patient au traitement ou une HTA secondaire, un quatrième médicament antihypertenseur doit être ajouté. La spironolactone est le traitement recommandé à ce stade. En cas de non réponse, de contre-indication ou d'intolérance à la spironolactone, un bêtabloquant, un alphabloquant ou vasodilatateur (dont LONOTEN) ou un antihypertenseur central peuvent être utilisés pour diminuer la pression artérielle, bien qu'il n'existe aucune donnée documentant leur efficacité sur la diminution du risque cardiovasculaire.

¹ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

² HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

³ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁴ Joint ESC Guidelines. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016; 37: 2315–81

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11/06/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▮ LONOTEN entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Cette spécialité, n'ayant pas démontré son efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, est à utiliser en dernier recours en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de la quadrithérapie après échec d'une thérapeutique antihypertensive comprenant au moins un diurétique, pour aider à atteindre l'objectif tensionnel.

▮ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LONOTEN reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

▮ Recommandations

La Commission rappelle l'importance de réserver les alpha-bloquants en traitement de dernier recours après avoir éliminé la présence de facteurs de résistance, une non adhésion du patient au traitement ou une HTA secondaire.