



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

manidipine (chlorhydrate de)

IPERTEN 10 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 374 824 2 4)

B/90 (CIP : 34009 374 826 5 3)

IPERTEN 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 374 827 1 4)

B/90 (CIP : 34009 374 829 4 3)

Laboratoire CHIESI SA

Code ATC	C08CA11 (inhibiteur calcique, dérivés de la dihydropyridine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertension artérielle essentielle légère à modérée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/07/2002 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteurs calciques C08C Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants C08CA Dérivés de la dihydropyridine C08CA11 manidipine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/11/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 22/06/2011, la Commission a considéré que le SMR de IPERTEN restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Hypertension artérielle essentielle légère à modérée. »

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 29 juin 2015 au 28 décembre 2015) comprenant les données cumulées depuis le 29 juin 1990. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 324 445 patient-années. Au cours de cette période, 2 163 événements indésirables ont été observés dont 646 graves. Durant la période de référence, 3 signaux (tachycardie sinusale, bradycardie et choc) ont été analysés et clos sans mise en évidence d'un lien de causalité avec la manidipine. Un signal concernant le risque de prurit est par ailleurs en cours d'évaluation à la demande de l'EMA suite à l'évaluation du précédent PSUR (couvrant la période du 29 juin 2012 au 29 juin 2015).

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), IPERTEN a fait l'objet de 402 756 prescriptions (245 004 prescriptions d'IPERTEN 10 mg et 157 752 prescriptions d'IPERTEN 20 mg).

IPERTEN est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle (primitive) (79% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22/06/2011, la place d'IPERTEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

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 22/06/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ Les spécialités IPERTEN entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Les inhibiteurs calciques, dont IPERTEN, sont des médicaments de première intention.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IPERTEN 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 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 novembre 2006 (JO du 24 novembre 2006).

IPERTEN 10 mg, comprimé

B/30 (CIP : 374 824-2)

B/90 (CIP : 374 826-5)

IPERTEN 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 374 827-1)

B/90 (CIP : 374 829-4)

Laboratoires CHIESI S.A.

manidipine chlorhydrate

Code ATC : C08CA11 (inhibiteur calcique, dérivés de la dihydropyridine)

Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Italie) : 22/07/2002

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication Thérapeutique : « Hypertension artérielle essentielle légère à modérée ».

Posologie : Cf RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), IPERTEN a fait l'objet de 617 000 prescriptions (390 000 pour IPERTEN 10 mg et 227 000 pour IPERTEN 20 mg).

La posologie moyenne observée, 1 comprimé/jour, est conforme au RCP.

IPERTEN est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (87,1% à 98,3% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations).

Analyse des données cliniques disponibles

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique et une méta-analyse (étude Payeras¹ et méta-analyse Florent²) qui confirment l'efficacité de la manidipine en termes de réduction de la pression artérielle.

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 29 décembre 2009 au 28 décembre 2010 a montré qu'au cours de cette période 835 000 patients ont été exposés et que 29 cas ont été rapportés dont 17 graves (notamment des atteintes cutanées). Après analyse de ces cas, une modification du paragraphe « effets indésirables » du RCP d'IPERTEN a été réalisée et un rectificatif a été validé le 18 avril 2011.

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{3,4} et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 19 juillet 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹ Payeras et al. Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic blood pressure. MAISH study. Clin Drug Invest 2007;27:623-32.

² Florent et al. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine : a meta-analysis head-to-head trials. Blood pressure 2011;20:54-9.

³ « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » Recommandations HAS, juillet 2005.

⁴ Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC). Journal of hypertension 2007 ;25 :1013-85.

AVIS DE LA COMMISSION

18 juin 2003

IPERTEN 10 mg, comprimé

Boîte de 28

Laboratoires *CHIESI S.A.*

manidipine chlorhydrate

Liste I

Date de l'AMM (procédure européenne de reconnaissance mutuelle) : 22 juillet 2002

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

manidipine chlorhydrate.

1.2. Indication

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

1.3. Posologie

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si l'effet antihypertenseur s'avère insuffisant après 2-4 semaines de traitement, il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg une fois par jour.

Utilisation chez le sujet âgé

En raison du ralentissement du métabolisme chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Cette posologie est suffisante chez la plupart des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de toute augmentation de dose doit être envisagé avec précaution, au cas par cas.

Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la prudence est de rigueur lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois par jour.

En raison de l'important métabolisme hépatique de la manidipine, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

C : système cardiovasculaire
C08 : inhibiteurs calciques
C08C : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants
C08CA : dérivés de la dihydropyridine
C08CA11 : manidipine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : les antagonistes du calcium dérivés de la dihydropyridine :

- amlodipine 5 mg et 10 mg (AMLOR)
- félodipine 5mg LP (FLODIL)
- isradipine LP 2,5mg et 5 mg (ICAZ)
- lacidipine 2mg et 4 mg (CALDINE)
- lercanidipine 10 mg (LERCAN ; ZANIDIP)
- nicardipine 20 mg et 50 mg LP (LOXEN)
- nifédipine LP 20 mg (ADALATE LP 20 mg et ses génériques)
- nifédipine LP 30 mg (CHRONADALATE LP 30 mg)
- nitrendipine 10 mg et 20 mg (BAYPRESS ; NIDREL et leurs génériques)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

AMLOR 5 mg

Les plus économiques en coût de traitement :

LERCAN et ZANIDIP 10 mg

Le dernier inscrit :

AMLOR 10 mg (J.O. du 2/03/02)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée (notamment : diurétiques, bêta-bloquants, autres antagonistes du calcium non dérivés de la dihydropyridine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

En dehors d'études versus placebo (notamment de recherche de dose), quatre études de non infériorité, de puissance limitée, deux versus amlodipine et deux versus énalapril sont déposées. Les effets antihypertenseurs de la manidipine (10 à 20 mg/j) observés à court terme sont comparables à ceux entraînés par l'amlodipine (5 à 10 mg/j) ou l'énalapril (10 à 20 mg/j).

3.2. Effets indésirables

Dans les essais cliniques, environ 2 330 patients ont été exposés à la manidipine, durant 6 mois ou plus pour la moitié d'entre eux ; 1/3 avaient plus de 60 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) sont imputables aux propriétés vasodilatatrices de la manidipine (IPERTEN) :

- œdème des extrémités (7,8 %) ; palpitations et bouffées vasomotrices ;
- céphalées, vertiges et sensations vertigineuses (4,4 %).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif ;
Le rapport efficacité / effets indésirables est important. L'efficacité à court terme en termes de réduction de la pression artérielle est établie (absence de données concernant la prévention des complications de l'hypertension artérielle).

Cette spécialité peut être utilisée en première intention ;
Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêta-bloquants, antagonistes des canaux calciques ou antagonistes du système rénine-angiotensine).

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique.

Niveau de service médical rendu par *IPERTEN 10 mg, comprimé* : important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité *IPERTEN 10 mg, comprimé* ne présente pas d'amélioration du niveau de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux antihypertenseurs auxquels elle a été comparée : un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste des canaux calciques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales de l'hypertension. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardiovasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces derniers.

La manidipine (IPERTEN) a fait l'objet d'études comparatives versus amlodipine (autre antagoniste du calcium) et énalapril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion). Ces études, dont les effectifs et la durée (jusqu'à 6 mois) sont limités, établissent son efficacité antihypertensive mais pas sa capacité à prévenir les complications liées à l'hypertension.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES 2001).

Environ 500 000 patients hypertendus ont une hypertension sévère.

Soit une population cible de 6 à 7 millions de patients.

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être très supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension.

Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.