



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 janvier 2009

ZANEXTRA 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 385 958.5

B/90, code CIP : 387 381.7

Laboratoires BOUCHARA RECORDATI

Enalapril/Lercanidipine

Liste I

Date de l'AMM : 09/07/2008 (rectificatif AMM du 01/08/2008)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ZANEXTRA 10 mg / 10 mg : 1 comprimé contient 10 mg de maléate d'énalapril (équivalent à 7,64 mg d'énalapril) et 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine (équivalent à 9,44 mg de lercanidipine).

NOTE. Il s'agit de la première association fixe d'énalapril et de lercanidipine.

1.2. Indication

- ZANEXTRA 10 mg / 10 mg : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration de lercanidipine 10 mg seule. L'association fixe ZANEXTRA 10 mg / 10 mg ne doit pas être utilisée dans le traitement initial de l'hypertension ».

1.3. Posologie

ZANEXTRA 10 mg / 10 mg : « chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par la lercanidipine 10 mg seule, la posologie de lercanidipine peut être augmentée jusqu'à 20 mg en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par ZANEXTRA 10 mg /10 mg ».

L'adaptation individuelle de la posologie de chacun des composants est recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

La posologie usuelle recommandée est d'un comprimé par jour à prendre au moins 15 minutes avant le repas. Le traitement doit être administré de préférence le matin. Ce médicament ne doit pas être administré avec du pamplemousse.

Situations particulières

- *Chez les sujets âgés* : La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Utilisation en cas d'insuffisance rénale »).
- *Enfants et adolescents de moins de 18 ans* : en l'absence de données cliniques, l'utilisation de ZANEXTRA n'est pas recommandée actuellement.
- *En cas d'insuffisance rénale* : ZANEXTRA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse. Le traitement doit être débuté avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.
- *En cas d'insuffisance hépatique* : ZANEXTRA est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être débuté avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

ATC/DDD index 2008. <http://www.whooc.no/atcddd>

| | | |
|---------|---|--|
| C | : | Système cardiovasculaire |
| C09 | : | Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine |
| C09B | : | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association |
| C09BB | : | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques |
| C09BB02 | : | énalapril et lercanidipine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- La prise séparée de 10 mg/j d'énalapril (RENITEC 5 mg ou 10 mg, comprimés) et de 10 mg/j de lercanidipine (LERCAN 10 mg, ZANIDIP 10 mg, comprimés).

- Associations à dose fixe d'un IEC et d'un inhibiteur calcique :
trandolapril 2 mg + vérapamil 180 mg: TARKA LP ; OKADRIK LP.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle : les autres antihypertenseurs prescrits en monothérapie ou en associations.

Autres spécialités à base d'association à doses fixes à base d'un IEC, inhibiteur calcique ou sartan :

a. Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) + Inhibiteur calcique :

valsartan 80 mg/160 mg + amlodipine 5 mg/10 mg : EXFORGE

b. IEC + Diurétique :

| | | | |
|------------------------|---|-------------------------------|----------------------------|
| bénazépril 10mg | + | HCTZ ¹ 12,5mg : | BRIAZIDE, CIBADREX |
| captopril 50mg | + | HCTZ 25,0mg : | CAPTEA, ECAZIDE, et G2 |
| énalapril 20mg | + | HCTZ 12,5mg : | CO-RENITEC, et G |
| fosinopril 20mg | + | HCTZ 12,5mg : | FOZIRETIC |
| lisinopril 20mg | + | diHCTZ 12,5mg : | PRINZIDE, ZESTORETIC, et G |
| périndopril 2 mg (4mg) | + | indapamide 0,625 mg (1,25mg): | PRETERAX, BIPRETERAX |
| quinapril 20mg | + | HCTZ 12,5mg : | ACUILIX, KORETIC, et G |
| ramipril 5 mg | + | HCTZ 12,5 mg: | COTRIATEC |
| zofénopril 30 mg | + | HCTZ 12,5 mg : | ZOFENILDUO |

c. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) + Diurétique :

| | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|--------------------------|
| candésartan 8 mg ou 16 mg | + | HCTZ 12,5 mg: | COKENZEN, HYTACAND |
| éprosartan 600 mg | + | HCTZ 12,5 mg: | COTEVETEN |
| irbésartan 150 mg (ou 300 mg) | + | HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg) | COAPROVEL |
| losartan 50 mg (ou 100 mg) | + | HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg) | FORTZAAR, HYZAAR |
| olmésartan médoximil 20 mg | + | HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg) | ALTEISDUO, COOLMETEC |
| telmisartan 40 mg ou 80 mg | + | HCTZ 12,5 mg | MICARDISPLUS, PRITORPLUS |
| valsartan 80 mg ou 160 mg | + | HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg) | COTAREG, NISISCO |

d. Inhibiteur calcique + bêta-bloquant :

nifédipine 20 mg + aténolol 50 mg : BETA-ADALATE, TENORDATE, et G

¹ Hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique : "HCTZ".

² « G » : spécialités Génériques. Cf. Répertoire des génériques, Afssaps.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables de ZANEXTRA 10 mg/10 mg repose principalement sur les résultats d'une étude comparative : l'étude CPL1-0018.

Methodologie

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle en groupes parallèles dont l'objectif était de démontrer que l'association énalapril 10 mg (E10) + lercanidipine 10 mg (E10/L10) apporte une efficacité antihypertensive additionnelle chez des patients hypertendus insuffisamment contrôlés par une monothérapie à base de lercanidipine 10 mg (L10).

Une phase de suivi en ouvert de neuf mois a été ajoutée.

Le critère principal de jugement (efficacité) a été la réduction moyenne de la pression artérielle diastolique (PAD) mesurée en position assise entre les deux bras, après 12 semaines (3 mois) de traitement, dans la population en ITT.

Les valeurs initiales ont été constituées par les mesures effectuées après la période de monothérapie de 4 semaines sous lercanidipine.

Note : réduction attendue de 3 mm d'Hg de la PAD, avec une puissance de 90% et pour un risque α bilatéral de 5%, un échantillon de 272 patients (136 par bras) était nécessaire. Un total de 300 patients à inclure a été retenu en considérant qu'il y aurait 10% de patients perdus de vue.

Les critères secondaires d'efficacité ont été notamment :

- Réduction moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) mesurée en position assise ;
- Pourcentage de patients « normalisés » à la fin de l'étude selon les critères suivants :
 - Pourcentage de patients ayant une PAD < 90 mm Hg
 - Pourcentage de patients ayant une PAS < 140 mm Hg
 - Pourcentage de patients ayant une PA < 140/90 mm Hg
- Pourcentage de patients « répondeurs » ayant les valeurs suivantes :
 - PAD < 90 mm Hg ou diminution par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 mm Hg
 - PAS < 140 mm Hg ou diminution par rapport aux valeurs initiales ≥ 20 mm Hg

Critères d'inclusion, notamment :

- Homme ou femme âgé(e) d'au moins 18 ans ;
- Diagnostic d'hypertension essentielle ;
- Aucun signe de maladie significative autre que l'hypertension, selon l'avis de l'investigateur ;

Critères d'exclusion, notamment :

- Hypertension artérielle secondaire ;
- Insuffisance cardiaque (classes III et IV de l'Association de cardiologie de New York (*New York Heart Association*, NYHA) ;
- Valvulopathie cardiaque ; arythmie cardiaque ;
- Rétinopathie hypertensive ;
- Diabète sucré avec mauvais contrôle de la glycémie ou diabète sucré compliqué par une rétinopathie, une neuropathie périphérique ou une neuropathie autonome cliniquement significative ;
- Créatinine sérique > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; enzymes hépatiques > 2 fois la LSN (aspartate aminotransférase ASAT et/ou alanine aminotransférase ALAT) ; bilirubine sérique > 1,5 fois la LSN.

- Patients pesant plus de 40% de leur poids idéal par rapport à leur taille conformément à l'indice de Broca : taille (en centimètres) - 100 = poids corporel idéal (en kg) ;
- Non observance au cours de la période de pré inclusion en simple aveugle, définie comme la prise de moins de 80% ou de plus de 120% du médicament à l'étude assigné.

Note. Au cours des périodes de pré-inclusion sous placebo et des périodes de monothérapie en simple aveugle, les patients ayant eu une PAD > 114 mm Hg ou une PAS > 189 mm Hg sont sortis de l'étude (pour des raisons de sécurité). Les patients ayant eu une PAD < 95 mm Hg également car « répondeurs » au traitement. À partir de la visite 5 jusqu'à la fin de l'étude, les patients ayant une PAD > 109 mm Hg ou une PAS > 179 mm Hg sont sortis de l'étude (pour des raisons de sécurité).

Résultats

Cette étude a été faite chez 342 patients insuffisamment contrôlés par 10 mg de lercanidipine, c'est-à-dire ayant une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg.

Critère principal : la réduction de la pression artérielle diastolique a été de - 7,1 mmHg dans le bras E10/L10 versus - 4,3 mmHg dans le bras L10, soit une réduction supplémentaire en faveur de l'association de 2,8 mmHg, $p < 0,001$.

Critères secondaires :

- Une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique de 5,4 mmHg ($p < 0,001$) en faveur de l'association a été observée.
- Le taux de répondeurs a été plus élevé avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 41% contre 24% ($p < 0,001$) pour la pression artérielle systolique et 35% contre 24%, ($p = 0,032$) pour la pression artérielle diastolique.
- Un pourcentage supérieur de patients sous association fixe a eu une normalisation de la pression artérielle diastolique (29% versus 19%, $p = 0,023$) et de la pression artérielle systolique (39% versus 22%, $p < 0,001$) par rapport aux patients sous monothérapie.

Valeurs de la PAD et PAS, moyennes après 12 semaines de traitement :

| | L10/E10 n=167 | L10 n=175 |
|---|------------------|---------------|
| PAD moyenne initiale (mmHg) | 100 +/- 3 | 100 +/- 4 |
| PAS moyenne initiale (mmHg) | 152 +/- 11 | 152 +/- 11 |
| Variation moyenne de la PAD (mmHg / IC95%) après 12 semaines | -7,1 +/- 0,63 | -4,3 +/- 0,62 |
| Variation moyenne de la PAS (mmHg / IC95%) après 12 semaines | -7,7 +/- 1,05 | -2,3 +/- 1,03 |

Commentaire : les résultats de cette étude ont une pertinence clinique limitée pour juger de l'intérêt de ZANEXTRA 10 mg /10 mg dans la prise en charge des patients hypertendus. En effet, l'appréciation de son efficacité antihypertensive a été faite en comparaison à une monothérapie par 10 mg/j de lercanidipine chez des patients déjà considérés comme insuffisamment contrôlés par 10 mg/j de lercanidipine. De plus, en pratique courante, la posologie d'énalapril nécessaire pour obtenir un contrôle tensionnel est de 20 mg/j chez la plupart des patients, et non de 10 mg/j.

3.2. Effets indésirables

Les données des études ont montré que l'association de ces deux principes actifs n'a pas entraîné l'apparition de nouveaux effets indésirables.

Dans l'analyse de sécurité d'emploi de l'ensemble des études du dossier d'AMM, des événements indésirables imputables aux traitements ont été observés chez 39/329 (11,9%) patients avec E10/L10 et chez 69/410 (16,8%) patients avec E20/L10. Au cours de ces études, les effets indésirables les plus fréquents ont été la toux (5,6%), les nausées (2,5%) et les maux de tête (2,1%).

3.3. Conclusion

ZANEXTRA 10 mg/10 mg est une association à doses fixes d'énalapril et de lercanidipine.

Son évaluation clinique repose principalement sur les résultats d'une étude comparative randomisée en double aveugle de traitement complémentaire (dite en « add on ») faite chez 342 patients insuffisamment contrôlés par 10 mg de lercanidipine. Une réduction supplémentaire de 2,8 mmHg de la pression artérielle diastolique a été obtenue par l'association de 10 mg de lercanidipine + 10 mg d'énalapril (- 7,1 mmHg versus - 4,3 mmHg, $p < 0,001$) par rapport à un traitement par 10 mg/j de lercanidipine pendant 12 semaines de traitement.

Cette étude montre que l'association de ces deux antihypertenseurs (lercanidipine + énalapril) est plus efficace sur les chiffres de la pression artérielle qu'un seul d'entre eux (lercanidipine 10 mg).

L'intérêt d'administrer ces deux antihypertenseurs en association à doses fixes plutôt qu'en prise séparée n'est pas établi.

De plus, l'impact sur la morbi-mortalité de l'association de 10 mg de lercanidipine à 10 mg d'énalapril, en termes de réduction de la morbi-mortalité, n'est pas établi.

L'intérêt de cette association par rapport à d'autres associations antihypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) n'est pas documenté.

Le profil de tolérance de l'association lercanidipine 10 mg + énalapril 10 n'a pas différencié dans les études de celui connu pour les deux principes actifs. Une réduction du risque des effets indésirables avec l'association faiblement dosée (10 mg/10 mg) n'est donc pas établie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association ZANEXTRA 10 mg/10 mg, évalué sur la diminution des chiffres tensionnels, est moyen.

La place de ZANEXTRA 10 mg/10 mg dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie. En effet, son évaluation repose sur les résultats d'une étude clinique qui a comparé l'efficacité antihypertensive de 10 mg/j énalapril + 10 mg/j de lercanidipine à celle de 10 mg/j d'énalapril chez des patients déjà insuffisamment contrôlés par 10 mg/j d'énalapril. La pertinence de cette étude pour juger de son intérêt clinique dans la prise en charge des patients hypertendus se pose dans la mesure où une monothérapie par 10 mg/j d'énalapril ne permet pas de contrôler les chiffres tensionnels chez la plupart des patients. On ne connaît pas l'intérêt de cette association à dose fixe par rapport à une monothérapie par énalapril à la dose usuelle (20 mg/j) , une autre monothérapie (de nombreuses alternatives sont disponibles) ou par rapport à une autre association antihypertensive dont l'efficacité est mieux établie (cf. les résultats de l'étude ACCOMPLISH³ par exemple où le protocole prévoyait de traiter les patients aux doses maximales tolérées). La population des patients qui pourraient tirer un bénéfice de cette association n'est pas définie (cf. population cible).

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'hypertension artérielle essentielle et les pathologies cardiovasculaires pour lesquelles elle représente un facteur de risque est important. La réduction de la morbi-mortalité attribuable à l'hypertension artérielle constitue un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO * et de la loi de santé publique). Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de Enalapril et Lercanidipine) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance). Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité ZANEXTRA .

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZANEXTRA.

* GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité : diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques (dont l'amlodipine) ou autres antagonistes du système rénine-angiotensine.

Conclusion : le service médical rendu par ZANEXTRA 10 mg/10 mg est insuffisant compte tenu des données cliniques disponibles : ces données sont insuffisantes pour pouvoir juger de son intérêt dans la prise en charge des patients hypertendus.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Sans objet.

3 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

La Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi.

4.4. Population cible

Sans objet.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable 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 de ZANEXTRA 10 mg/10 mg dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.