



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

31 mars 2010

**EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés**

**B/30, code CIP : 397 327-5**

**B/56, code CIP : 397 328-1**

**B/90, code CIP : 397 329-8**

**EXFORGE HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés**

**B/30, code CIP : 397 330-6**

**B/56, code CIP : 397 331-2**

**B/90, code CIP : 397 332-9**

**EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/25 mg, comprimés pelliculés**

**B/30, code CIP : 397 333-5**

**B/56, code CIP : 397 334-1**

**B/90, code CIP : 397 335-8**

**EXFORGE HCT 10 mg/160 mg/25 mg, comprimés pelliculés**

**B/30, code CIP : 397 336-4**

**B/56, code CIP : 397 337-0**

**B/90, code CIP : 397 338-7**

**Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS**

amlodipine / valsartan / hydrochlorothiazide

Liste I

Code ATC : C09DX01

Date de l'AMM : 16/10/2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (boîtes de 30 et 90) et Collectivités (boîtes de 30, 56 et 90).

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

amlodipine (bésylate) / valsartan / hydrochlorothiazide

### 1.2. Indication

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul. »

### 1.3. Posologie

« La dose recommandée d'Exforge HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Exforge HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Exforge HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Exforge HCT.

La dose maximale recommandée d'Exforge HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Populations particulières

##### *Altération de la fonction rénale*

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf. rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. Chez les patients présentant une altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

##### *Altération de la fonction hépatique*

Du fait des composants hydrochlorothiazide et valsartan, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg, et par conséquent Exforge HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

##### *Insuffisance cardiaque et coronaropathies*

Les données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

##### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

### Mode d'administration

Exforge HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

C : système cardio-vasculaire  
C09 : médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine  
C09D : antagonistes de l'angiotensine II en association  
C09DX01 : valsartan + amlodipine + hydrochlorothiazide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : ce sont les **médicaments** de comparaison et non pas les principes actifs

La prise séparée d'amlodipine 5 ou 10 mg et de valsartan 160 mg et d'hydrochlorothiazide (HCTZ) 12,5 ou 25 mg.

Il n'existe pas d'autres associations fixes d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), d'inhibiteurs calciques et d'HCTZ.

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de trois études :

- deux études de bioéquivalence (VEA A2306 et VEA A2305) qui ont démontré la bioéquivalence des associations EXFORGE HCT (10/160/25) et (5/160/12,5) et de leurs monothérapies respectives en association libre sur les paramètres cinétiques étudiés [ $C_{max}$ , AUC et  $t_{max}$ ].
- une étude de phase III (VEA A2302) randomisée, en double-aveugle réalisée chez 2236 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère, suivis pendant 8 semaines et dont l'objectif était de déterminer l'efficacité en termes de diminution de la pression artérielle diastolique (PAD) par rapport à l'inclusion.

Une étude de phase II/III (A2201) a également été déposée. L'objectif de cette étude ayant été de comparer l'efficacité des associations fixes de valsartan / amlodipine à différents dosages à leurs composants en monothérapie, ne sera pas développée dans cette avis.

Enfin, deux études ouvertes avec résultats descriptifs, ont été déposées : l'étude A2201E1 (suivi en ouvert de l'étude A2201 précitée) et l'étude VEA ABR01.

### 3.1.1. Etude de phase III en double aveugle : étude VEA A2302

**Méthode :** étude randomisée, en double-aveugle à 4 bras (amlodipine 10/valsartan 320/HCTZ 25 mg, valsartan 320 mg/HCTZ 25 mg, valsartan 320 mg/amlodipine 10 mg et HCTZ 25 mg/amlodipine 10 mg) réalisée chez 2236 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère, suivis pendant 8 semaines.

**Critères d'inclusion :** patients adultes (18 à 86 ans) avec une PAD comprise entre 100 et 120 mmHg et une PAS comprise entre 145 et 200 mmHg.

#### **Traitements :**

- Amlodipine 10/ valsartan 320/ HCTZ 25 mg, n=571
- Valsartan/HCTZ: 320/25 mg, n=553
- Valsartan/amlodipine: 320/10 mg, n=558
- HCTZ/amlodipine: 25/10 mg, n=554

Au cours des deux premières semaines de traitement les patients ont été traités respectivement par amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg, valsartan 160/HCTZ 12,5 mg, valsartan 160/amlodipine 5 mg et HCTZ 12,5/amlodipine 5 mg. A partir de la troisième semaine, les doses ont été doublées (titration forcée).

*Note :* dans cette étude, l'augmentation des doses a été réalisée indépendamment du niveau tensionnel des patients.

**Critère principal :** variation (baisse) moyenne de la PAD et la PAS (en mmHg) par rapport à l'état initial à 8 semaines.

**RESULTATS :** analyse en ITT (cf. Tableau 1).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables.

Tableau 1 : Variation moyenne de la PAS et la PAD (en mmHg) à 8 semaines

Traitement	Inclusion Moyenne (DS)	Différence moyenne par rapport à l'inclusions mmHg (DS)	IC à 95%	Différence moyenne par rapport à la trithérapie mmHg (DS)	p
<b>PAD</b>					
V/H/A 320/25/10 mg N=571	106.4 (5.08)	-24,57 (0,39)	[-25,34 ; -23,79]		
V/H 320/25 mg N=553	106.2 (5.07)	-19,40 (0,43)	[-20,25 ; -18,55]	-5.05 (0.539)	<0.0001
V/A 320/10 mg N=558	106.6 (5.14)	-21,4 (0,39)	[-22,18 ; -20,63]	-3.25 (0.537)	<0.0001
H/A 25/10 mg N=554	107.1 (5.14)	-19,6 (0,40)	[-20,39 ; -18,80]	-5.28 (0.539)	<0.0001
<b>PAS</b>					
V/H/A 320/25/10 mg N=571	169.6 (14.49)	-39,37 (0,69)	[-40,72 ; -38,00]		
V/H 320/25 mg N=553	169.5 (13.81)	-31,81 (0,73)	[-33,26 ; -30,36]	-7,64(0.84)	<0.0001
V/A 320/10 mg N=558	169.6 (13.70)	-33,37 (0,66)	[-34,66 ; -30,07]	-6,18 (0.84)	<0.0001
H/A 25/10 mg N=554	170.8 (14.25)	-31,87 (0,71)	[-33,26 ; -30,47]	-8,20(0.84)	<0.0001

V = valsartan, H = HCTZ, A=amlodipine

Après 8 semaines de traitement, une baisse significativement plus importante de la PAD et de la PAS a été observée avec l'association valsartan 320/amlodipine 10/HCTZ 25 mg

qu'avec l'association valsartan 320/HCTZ 25 mg, l'association valsartan 320/amlodipine 10 mg et l'association amlodipine 10/HCTZ 25 mg .

**Note :** les résultats de cette étude concernent l'association de amlodipine 10 mg/valsartan 320 mg/HCTZ 25 mg, association fixe pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas le remboursement.

### 3.1.2. Etudes ouvertes

#### **A2201E1**

**Méthode :** étude ouverte de suivi de l'étude A2201 comparant l'efficacité de deux trithérapies de valsartan/amlodipine/HCTZ chez 1.237 patients suivis pendant 52 semaines.

**Critères d'inclusion :** patients contrôlés à l'issue de l'étude A2201 (PAS <140mmHg et PAD <90 mmHg).

#### **Traitements :**

Les patients éligibles ont été randomisés et ont été traités par l'association valsartan 80/amlodipine 2.5 mg ou valsartan 80/amlodipine 5 mg pour une période de 4 semaines. Après 4 semaines de traitement, les patients sans hypotension symptomatique ni œdème périphérique ont été traités (titration forcée) par l'association valsartan 160/amlodipine 5 mg (n=462) ou valsartan 160/amlodipine 10 mg (n=506). Chez les patients non contrôlés (PAD ≥ 90 mmHg ou PAS ≥ 140 mmHg), l'HCTZ 12,5 mg pouvait être ajouté au traitement. Ceci a été réalisé chez 154 patients du groupe valsartan 160/amlodipine 5 mg et 115 patients du groupe valsartan 160/amlodipine 10 mg).

**Critère principal :** réduction moyenne de la PAD à 52 semaines (analyse descriptive).

**Résultats :** cf. tableau 2

*Tableau 2 : réduction moyenne de la PAD en mmHg à 52 semaines (DS)*

	PAD à l'inclusion	Semaine 4	Semaine 52
V 160 /A 10	98.7 (3.2)	n =506 -15,5 (6,7)	n =426 -18,8 (6,8)
<b>V 160 /A 10 /H 12,5</b>	99.5 (3.5)	N=115 -13,4 (7,1)	N=106 -18,2 (8,1)
V 160 /A 5	98.7 (3.2)	n=462 -15,1 (6,8)	n =406 -18,2 (7,1)
<b>V 160 /A 5 /H 12,5</b>	100.1 (3.7)	n=154 -11,0 (6,9)	n=142 -15,2 (7,3)

*DS : déviation standard*

*V = valsartan, H = HCTZ, A=amlodipine*

Ce tableau reflète les baisses de PAD observées par groupe de traitement. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude ses résultats sont descriptifs et doivent, de ce fait, être interprétés avec prudence.

#### **VEA ABR01**

**Méthode :** étude randomisée, ouverte en groupes parallèles, comparant l'efficacité de deux trithérapies de valsartan/amlodipine/HCTZ chez 182 patients non contrôlés par valsartan 160/HCTZ 12,5/amlodipine 5 mg suivis pendant 12 semaines.

**Critères d'inclusion :** patients adultes (plus de 18 ans) sous traitement anti-hypertenseur stable depuis au moins deux mois et non contrôlés définis par :

- PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou PAD  $\geq$  90, chez les patients à faible risque cardiovasculaire (sans atteinte d'organe et avec au plus un facteur de risque cardiovasculaire à l'exception du diabète),
- PAS  $\geq$  130 mmHg et/ou PAD  $\geq$  85, chez les patients à risque cardiovasculaire moyen (sans atteinte d'organe et avec plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire à l'exception du diabète),
- PAS  $\geq$  130 mmHg et/ou PAD  $\geq$  80, chez les patients à haut risque cardiovasculaire (atteinte d'organe et/ou diabétique et/ou avec maladie cardiovasculaire),

**Traitements** : Au cours de la période de pré-inclusion, les patients ont été traités par valsartan 160 / HCTZ 12,5 mg.

A l'issue de cette période, les patients non contrôlés ont été traités par valsartan 160 / HCTZ 12,5 / amlodipine 5 mg (n=264) pendant **4 semaines**.

**Au cours des semaines 4 à 8**, les patients non contrôlés ont été randomisés en 2 groupes et traités par valsartan 160 /HCTZ 12,5/amlodipine 10 mg (n= 88) ou valsartan 160 /HCTZ 25 /amlodipine 5 mg (n=94).

**Au cours des semaines 8 à 12**, tous les patients non contrôlés ont été traités par valsartan 160 / HCTZ 25 / amlodipine 10 mg (n=138).

**Critère principal** : pourcentage de patients contrôlés sur la PAS et la PAD à 8 semaines.

Les valeurs cibles de PAS et PAD à atteindre ont été déterminées en fonction du risque cardiovasculaire des patients à l'inclusion :

- Patients à bas risque (1 facteur de risque à l'exclusion du diabète et pas d'atteinte des organes cibles) : <140/90 mmHg,
- Patients à risque intermédiaire ( $\geq$  2 facteurs de risque à l'exclusion du diabète et pas d'atteinte des organes cibles) : < 130/85 mmHg,
- Patients à haut risque (atteinte des organes cibles et/ou un diabète de type 2 et/ou maladie cardiovasculaire avérée) : < 130/80 mmHg.

**Résultats** :

Après 8 semaines de traitements, les résultats sont disponibles pour 138 patients traités par valsartan 160 / HCTZ 25 / amlodipine 10 mg sur les 182 randomisés. Parmi eux, 29/66 patients (43,9%, IC 95% [31,74 ; 56,70] du groupe préalablement traités par valsartan 160 /HCTZ 12,5/amlodipine 10 mg et 33/72 patients (45,8%, IC 95% [34,02 ; 58]) du groupe groupe préalablement traités valsartan 160 /HCTZ 25 /amlodipine 5 mg étaient contrôlés.

Dans le groupe préalablement traité par valsartan 160 /HCTZ 12,5/amlodipine 10 mg respectivement 11/20 patients (55% [31,53 ; 76,94]) des patients à bas risque, 10/19 patients (52,6%, [28,86 ; 75,55]) à risque intermédiaire et 8/27 patients (29,6%, [13,75 ; 50,18]) étaient contrôlés.

Dans le groupe préalablement traité par valsartan 160 /HCTZ 25/amlodipine 5 mg respectivement 9/14 patients (64,3% [31,53 ; 87,24]) des patients à bas risque, 10/21 patients (47,6%, [25,71 ; 70,22]) à risque intermédiaire et 14/37 patients (37,8%, [22,46 ; 55,24]) étaient contrôlés.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude ouverte, descriptive dans laquelle les résultats en fonction des niveaux de risque ne sont disponibles que pour un faible nombre de patients et les données manquantes ont été exclues de l'analyse), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude VEA A2302, des événements indésirables ont été observés chez 263 patients (45,2%) du groupe amlodipine 10/valsartan 320/HCTZ 25 mg, 253 patients (45,3%) du groupe valsartan 320/HCTZ 25 mg, 254 patients (44,9%) du groupe valsartan 320/amlodipine 10 mg et 271 patients (48,3%) du groupe amlodipine 10/HCTZ 25 mg.

Dans l'étude A2201E1 des événements indésirables ont été observés chez 134 patients (23,5%) du groupe amlodipine 10/valsartan 160 mg, 13 patients (9,3%) du groupe

amlodipine 10/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg, 67 patients (11,2%) du groupe amlodipine 5/valsartan 160 mg et 14 patients (9 ,3%) du groupe amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg et 67 patients (11,2%) du groupe amlodipine 5/valsartan 160.

Dans l'étude VEA ABR01, des événements indésirables ont été observés chez 35 patients (39,8%) du groupe amlodipine 10/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg et 24 patients (25,5%) du groupe amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 25 mg.

Les seuils de recueil des événements indésirables ont été différents selon les études :  $\geq 2\%$  (étude A3202 et ABR01, cf. tableau 3) et  $\geq 1\%$  (étude A2201E1, cf. tableau 4).

**Tableau 3 :** Pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables à une fréquence  $\geq 2\%$ , études A3202 et ABR01

	Vertiges	Œdèmes périphériques	Céphalées	Œdèmes
<b>Etude VEA A2302</b>				
amlodipine 10/valsartan 320/HCTZ 25 mg	5%	3,3%	1,5%	1%
valsartan 320/HCTZ 25 mg	4,1%	0,4%	1,3%	0
valsartan 320/amlodipine 10 mg	0,9%	6,2%	0,4%	2,3%
amlodipine 10/HCTZ 25 mg	2%	7,3%	2,1%	2%
<b>Etude VEA ABR01</b>				
amlodipine 10/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg	2,3%	35,2%	0	1,1%
amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 25 mg	0	16%	1,1%	2,1%

**Tableau 4 :** Pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables à une fréquence  $\geq 1\%$  (étude A2201E1)

	Vertiges	Œdèmes périphériques	Céphalées	Fatigue
<b>Etude A2201E1*</b>				
amlodipine 10/valsartan 160 mg	3,2%	11,6%	0,9%	1,6%
amlodipine 10/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg	1%	6,2%	-	1%
amlodipine 5/valsartan 160 mg	1%	3,7%	0,8%	2,2%
amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 12,5 mg	0,7%	4%	-	-

### 3.3. Conclusion

Le dossier repose sur deux études de bioéquivalence (VEA A2306 et VEA A2305) versus prise séparée, une étude de phase III versus bithérapies (VEA A2302) chez l'hypertendu modéré à sévère et deux études supportives réalisées en ouvert (VEA ABR01 et VEA 2201).

La bioéquivalence a été démontrée entre EXFORGE HCT 10/160/25 (étude VEA A2306) et 5/160/12,5 (étude VEA A2305) et de leurs composants respectifs en association libre sur les paramètres cinétiques étudiés [Cmax, AUC et tmax].

Dans l'étude VEA A2302, Après 8 semaines de traitement, une baisse significativement plus importante de la PAD et de la PAS a été observée avec l'association valsartan 320/amlodipine 10/HCTZ 25 mg qu'avec l'association valsartan 320/HCTZ 25 mg, l'association valsartan 320/amlodipine 10 mg et l'association amlodipine 10/HCTZ 25 mg .  
Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement pour le dosage étudié dans cette étude (amlodipine 10 mg/valsartan 320 mg /HCTZ 25 mg).

Les seules données disponibles pour les dosages amlodipine 5/valsartan 160/HCTZ 25 mg et 10/160/12,5 sont issues de l'étude VEA ABR01 et de l'étude A2201E1 pour le dosage 10/160/12,5. Compte-tenu de la méthodologie de ces études et, en particulier, de leur caractère descriptif, on ne tirera pas de conclusion sur ces résultats.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'association amlodipine/valsartan/HCTZ au cours de ces études ont été : œdèmes périphériques, vertiges, fatigue et céphalées.

## 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 évalué sur la baisse des chiffres tensionnels est important.

Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbimortalité.

Ces spécialités sont des médicaments de quatrième intention chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide.

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

#### 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 amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide) 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 trois principes actifs (y compris en termes d'observance).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EXFORGE HCT dans cette indication.

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

Dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, il est important de pouvoir adapter la posologie des anti-hypertenseurs au regard de la situation clinique de chaque patient et de son évolution potentielle ; EXFORGE HCT, association fixe de 3 antihypertenseurs, ne permet pas de répondre à ce besoin malgré les différents dosages proposés.

Les conséquences d'un arrêt de traitement d'une association fixe de 3 antihypertenseurs sont potentiellement plus graves que celles liées à un arrêt de monothérapie ou de bithérapie; ainsi, on peut craindre un rebond hypertensif plus violent à l'arrêt d'une trithérapie.

Une dérive de prescription vers les patients avec HTA légère à modérée, qui conduirait à une sur-prescription d'EXFORGE HCT chez ces patients, est à craindre au regard de facilité d'utilisation d'une trithérapie en un seul comprimé.

Le risque iatrogène d'EXFORGE HCT est augmenté par rapport aux monothérapies et bithérapies disponibles du fait de l'association fixe de trois principes actifs.

Enfin, la mise à disposition d'EXFORGE HCT (association fixe d'amlodipine, valsartan et HCTZ) sous 4 dosages différents alors qu'EXFORGE (association fixe d'amlodipine et valsartan) est déjà disponible sur le marché sous 3 dosages pourrait générer des erreurs de prescription.



Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses permettant une adaptation fine des doses.

Compte-tenu de ces données, la Commission de la transparence considère que le mésusage potentiel lié à la mise à disposition d'EXFORGE HCT est supérieur aux avantages attendus.

En conséquence, le service médical rendu par ces spécialités est considéré comme insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale.

#### **4.2. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30, B/90, B/56) dans l'indication et les posologies de l'AMM.