



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 octobre 2006

COTEVETEN 600 mg/12,5mg, comprimés pelliculés
B/28, code CIP : 376 102-4

Laboratoires SOLVAY PHARMA

eprosartan (mésylate)/hydrochlorothiazide

Liste I

Date de l'AMM : 23 juin 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

eprosartan (mésylate) / hydrochlorothiazide

1.2. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

COTEVETEN 600mg/12,5mg est indiqué chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'eprosartan seul.

1.3. Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de COTEVETEN 600 mg/12,5 mg par jour, le matin. Le passage d'une monothérapie par éprosartan à l'association fixe éprosartan-hydrochlorothiazide peut être envisagé après 8 semaines de stabilisation de la pression artérielle.

COTEVETEN 600 mg/12,5 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujets âgés

Bien que les données dans cette population soient limitées, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de COTEVETEN 600 mg/12,5 mg chez l'enfant n'ayant pas été établies, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de COTEVETEN 600 mg/12,5 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée n'est pas recommandée, les données d'utilisation du mésylate d'éprosartan étant actuellement limitées chez cette catégorie de patients.

COTEVETEN 600 mg/12,5 mg est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). COTEVETEN 600 mg/12,5 mg est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : Système cardio-vasculaire
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
D : Antagonistes de l'angiotensine II en association
A : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques
02 : Eprosartan et diurétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

En dehors de la prise séparée de 600 mg/j d'eprosartan et d'hydrochlorothiazide 12,5mg, ce sont les associations fixes antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) / Hydrochlorothiazide 12,5mg :

- Candésartan cilexetil (8mg, 16mg) : COKENZEN, HYTACAND
- Irbésartan (150mg, 300mg) : COAPROVEL
- Losartan (50mg) : HYZAAR
- Olmésartan (20mg) : ALTEISDUO, COOLMETEC
- Telmisartan (40mg, 80mg) : MICARDISPLUS, PRITORPLUS
- Valsartan (80mg) : COTAREG, NISISCO

La prise séparée.

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

Deux études randomisées ont été versées au dossier :

- une étude versus eprosartan 600mg en monothérapie, l'HCTZ 12,5mg et placebo chez des patients hypertendus (Protocole 148),
- une étude versus eprosartan 600mg en monothérapie chez des patients hypertendus non contrôlés (Protocole 088).

Protocole 148

Objectif : évaluer l'efficacité de l'association fixe eprosartan 600mg/hydrochlorothiazide 12,5mg (HCTZ) par rapport à l'eprosartan 600mg en monothérapie, à l'HCTZ 12,5mg en monothérapie et à un placebo en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 8 semaines de traitement, chez 473 patients hypertendus.

Méthodologie : étude versus eprosartan 600mg en monothérapie, l'HCTZ 12,5mg et placebo, en groupes parallèles, randomisée en double aveugle.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec hypertension artérielle essentielle (PAD moyenne comprise entre 95 et 114 mm Hg, vérifiée à trois reprises) nouvellement diagnostiquée, ou connue et traitée (le traitement préalable devant être interrompu avant l'inclusion dans l'étude),

Traitement :

- eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg une fois par jour (n=112),
- eprosartan 600mg, une fois par jour (n=117),
- HCTZ 12,5mg, une fois par jour (n=116),
- Placebo (n=119), selon les mêmes modalités d'administration.

473 patients ont été randomisés et l'analyse en ITT a porté sur 464 patients.

Critère principal de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée au brassard en position assise lors de la visite finale après 8 semaines de traitement par rapport à l'état initial.

RESULTATS : analyse en *intention de traiter*

Variation moyenne de la PAD par rapport à l'état initial après 8 semaines de traitement :

	Placebo n=119	Eprosartan 600mg n=117	HCTZ 12,5mg n=116	Eprosartan 600mg / HCTZ 12,5mg n=112
Variation moyenne de la PAD par rapport à l'état initial (mmHg)	-6,5 ± 0,87	-8,3 ± 0,88	-8,0 ± 0,88	-11 ± 0,90

Cette étude a montré une différence statistiquement significative sur la variation de la PAD en faveur de l'association eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg par rapport à la prise d'eprosartan 600mg en monothérapie (différence=-2,6 IC 95% [-4,7, 0,6], p=0,01) et versus HCTZ 12,5mg en monothérapie (différence=-2,9 ; IC 95% [-3,9, 0,2], p=0,01).

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre la prise d'eprosartan 600mg en monothérapie et le placebo (différence=-1,8, IC 95% [-3,9, 0,2], NS).

Protocole 88

Objectif : évaluer l'efficacité de l'association fixe eprosartan 600mg et HCTZ 12,5 mg par rapport à l'eprosartan 600mg en monothérapie en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 8 semaines de traitement, chez 309 patients hypertendus contrôlés ou non par eprosartan 600mg en monothérapie.

Méthodologie : étude versus eprosartan 600mg, en groupes parallèles, randomisée, en double-aveugle, multicentrique en quatre phases :

- sélection (1 semaine),
- monothérapie par eprosartan en ouvert (3 semaines),
- administration en double aveugle pendant 8 semaines,
- période de suivi de 1 à 4 semaines.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec hypertension artérielle essentielle (PAD moyenne comprise entre 98mmHg et 114mmHg) nouvellement diagnostiquée, ou connue et traitée (le traitement préalable devant être interrompu avant l'inclusion dans l'étude).

Traitement :

- eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg une fois par jour (n=149),
- eprosartan 600mg, une fois par jour (n=156),

309 patients ont été randomisés et l'analyse en ITT a porté sur 305 patients.

Critère principal de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée au brassard en position assise lors de la visite finale après 8 semaines de traitement.

RESULTATS : en intention de traiter

Variation moyenne de la PAD par rapport à l'état initial après 8 semaines de traitement :

	Eprosartan 600mg n=156	Eprosartan 600mg / HCTZ 12,5mg n=149	p
Variation moyenne de la PAD (mmHg) par rapport à l'état initial	-7,9 ± 0,7	-10,7 ± 0,7	0,001

Une réduction significative de la PAD a été observée avec l'association Eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg par rapport à l'eprosartan 600mg en monothérapie (différence=-2,8 ; IC 95% [-4,4, -1,1], p=0,001).

3.2. Effets indésirables

Dans le protocole 148, l'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes sous traitement actif (association eprosartan/HCTZ, eprosartan ou HCTZ) et placebo (38% versus 43%).

16,5% des patients du groupe eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg et 10,8% des patients sous eprosartan 600mg en monothérapie ont présenté des événements indésirables (liés au traitement). Les événements indésirables les plus fréquents ont été des sensations vertigineuses, de la fatigue et des céphalées.

Dans le protocole 88, l'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes eprosartan 600mg en monothérapie et eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg (39,5% versus 45,4%).

Les effets indésirables les plus fréquents respectivement dans le groupe eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg et eprosartan 600mg en monothérapie ont été des céphalées (5,3% vs 4,5%), des malaises (3,3% vs 1,3%), des insomnies (3,3% vs 0,6%).

3.3. Conclusion

Le dossier repose sur deux études versus eprosartan 600mg en monothérapie et HCTZ 12,5mg en monothérapie chez des hypertendus contrôlés ou non. L'indication de COTEVETEN est limitée aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'eprosartan seul.

Aucune étude versus d'autres associations d'anti-hypertenseurs n'est disponible.

Dans les protocoles 148 et 88, l'association eprosartan 600mg/HCTZ 12,5mg a réduit de manière statistiquement significative la PAD par rapport à la prise d'eprosartan 600mg en monothérapie et HCTZ 12,5mg en monothérapie après 8 semaines de traitement.

L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes eprosartan 600mg/HCTZ et les groupes comparateurs (eprosartan 600mg et HCTZ 12,5mg).

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 évalué sur la diminution des chiffres tensionnels est important. Cette association fixe n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par eprosartan seul.

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).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La spécialité COTEVETEN 600mg/12,5mg , association fixe d'eprosartan 600mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

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.

COTEVETEN 600mg/12,5mg est un médicament de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrit chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par eprosartan seul.

Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

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/CEMKA 2001).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être 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.

A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que :

- 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus
- 31% des patients sont traités par bêtabloquants, 27% par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (seuls ou en association), 26% par antagonistes calciques

On ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés par eprosartan seul et susceptible de recevoir une association fixe. La population cible de COTEVETEN 600mg/12,5mg n'est pas calculable.

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 dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

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 de traitement.

Taux de remboursement : 65%