



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2007

EXFORGE 5 mg/80 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 378 175-9

B/56, code CIP : 378 176-5

B/90, code CIP : 378 177-1

EXFORGE 5 mg/160 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 378 178-8

B/56, code CIP : 378 179-4

B/90, code CIP : 378 180-2

EXFORGE 10 mg/160 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 378 181-9

B/56, code CIP : 378 182-5

B/90, code CIP : 378 183-1

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

amlodipine / valsartan

Liste I

Date de l'AMM : 17/01/2007

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

amlodipine (bésylate) / valsartan

1.2. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

EXFORGE est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie.

1.3. Posologie

La dose recommandée d'EXFORGE est d'un comprimé par jour.

EXFORGE 5 mg/80 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls.

EXFORGE 5 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg seuls.

EXFORGE 10 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec EXFORGE 5 mg/160 mg.

EXFORGE peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre EXFORGE avec un peu d'eau.

L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé si il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent du valsartan et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés ou de gélules, peuvent prendre à la place le dosage d'EXFORGE correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Altération de la fonction hépatique

Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'EXFORGE (voir rubrique 4.4). 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.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents

En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, EXFORGE ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : système cardio-vasculaire
C09 : médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C09D : antagonistes de l'angiotensine II en association
C09DB : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques
C09DB01 : valsartan + amlodipine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

La prise séparée d'amlodipine 5 ou 10 mg et de valsartan 80 ou 160 mg.

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

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

Cinq études contrôlées ont été déposées :

- 3 études versus comparateurs actifs : une étude versus valsartan seul (A2305) et une versus amlodipine seule (A2306) chez l'hypertendu moyen à modéré non contrôlé et une étude versus lisinopril/hydrochlorothiazide (HCTZ) (A2308) chez l'hypertendu sévère.
- 2 études de recherche de doses versus placebo (A2201 et A2307) qui ne seront pas développées dans cet avis.

Le laboratoire a également déposé deux études de suivi au long cours en ouvert qui ne seront pas développées dans cet avis.

Etude A2305

Objectif : évaluer l'efficacité des deux associations fixes amlodipine 5 mg / valsartan 160 mg et amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE) par rapport à celle du valsartan 160 mg en monothérapie, en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 8 semaines de traitement, chez 947 patients hypertendus insuffisamment contrôlés par valsartan 160 mg en monothérapie.

Méthodologie : étude randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles.

Critères d'inclusion : patients adultes (âge moyen 55 ans) avec hypertension artérielle essentielle insuffisamment contrôlée (PAD moyenne comprise entre 95 mmHg et 110 mmHg) ou non traités (PAD moyenne inférieure 110 mmHg). Lors de la randomisation, tous les patients avaient une PAD moyenne comprise entre 90 mmHg et 110 mmHg

Traitement :

Après une période de wash-out de 1 à 4 semaines, tous les patients ont été traités par valsartan 160mg pendant 4 semaines. Tous les patients ont été ensuite inclus dans la phase en double-aveugle et randomisés dans les trois groupes de traitement suivants :

- amlodipine 5 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE), une fois par jour (n=322),
- amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE), une fois par jour (n=317),
- valsartan 160 mg, une fois par jour (n=308),

Critère principal de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée en position assise après 8 semaines de traitement.

RESULTATS : l'analyse a été réalisée en intention de traiter.

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

	Valsartan 160mg n=308	EXFORGE 5mg/160mg n=322	EXFORGE 10mg/160mg n=317
PAD moyenne à l'état initial (mmHg)	96.2	96.8	96.6
Variation moyenne de la PAD (mmHg / IC95%) par rapport à l'état initial	-6,7 [-7.40, -5.74]	-9,62 [-10;47 ; -8,82]	-11,47 [-12;4 ; -10,4]

Après huit semaines de traitement :

a) une réduction significative de la PAD a été observée avec EXFORGE 5mg/160mg par rapport au valsartan 160 mg en monothérapie : différence= -2.93 mmHg \pm 0.55, IC95% [-4.13, -1.72], p<0.0001.

b) une réduction significative de la PAD a été observée avec EXFORGE 10mg/160mg par rapport au valsartan 160mg en monothérapie : différence= -4.78 mmHg \pm 0.55, IC 95% [-5.99, -3.57] p<0.0001.

Etude A2306

Objectif : évaluer l'efficacité de l'association fixe amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE) par rapport à celle de l'amlodipine 10 mg en monothérapie en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 8 semaines de traitement, chez 944 patients hypertendus insuffisamment contrôlés par amlodipine 10 mg en monothérapie.

Méthodologie : étude randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles.

Critères d'inclusion : patients adultes avec hypertension artérielle essentielle insuffisamment contrôlée (PAD moyenne comprise entre 95 mmHg et 110 mmHg) ou non traités (PAD moyenne inférieure 110 mmHg). Lors de la randomisation, tous les patients avaient une PAD moyenne comprise entre 90 mmHg et 110 mmHg

Traitement :

Après une période de wash-out de 1 à 4 semaines, tous les patients ont été traités par amlodipine 10mg pendant 4 semaines. Tous les patients ont été ensuite inclus dans la phase en double-aveugle et randomisés dans les deux groupes de traitement suivants :

- amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE), une fois par jour (n=473),
- amlodipine 10 mg, une fois par jour (n=471).

Critère principal de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée en position assise après 8 semaines de traitement.

RESULTATS : l'analyse a été réalisée en intention de traiter.

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

	Amlodipine 10mg n=468	EXFORGE 10mg/160mg n=472	p
PAD moyenne à l'état initial (mmHg)	95.3	94.8	-
Variation moyenne de la PAD (mmHg, IC95%) par rapport à l'état initial	-10.0 [-10.73, -9.26]	-11.8 [-12.50, -11.06]	< 0.0001

Après huit semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée avec EXFORGE 10mg/160mg par rapport à l'amlodipine 10mg en monothérapie : différence = -2.11 mmHg \pm 0.44, IC95% [-2.97, -1.25], p<0.0001.

Etude A2308

Objectif : évaluer la **tolérance** des associations fixes amlodipine 5 mg / valsartan 160 mg et amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE) par rapport aux associations fixes lisinopril 10 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg et lisinopril 20 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg après 6 semaines de traitement, chez 130 patients hypertendus sévères.

L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité de ces associations en termes de baisse de pression artérielle (PAD et PAS).

Méthodologie : étude randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles.

Critères d'inclusion : patients adultes avec hypertension sévère (PAD moyenne comprise entre 110 mmHg et 120 mmHg).

Traitement :

Au cours des deux premières semaines :

- amlodipine 5 mg / valsartan 160 mg (EXFORGE), une fois par jour (n=64),
- lisinopril 10 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg, une fois par jour (n=66).

Après deux semaines de traitement, les patients non contrôlés (PAD > 110 mmHg) par amlodipine 5 mg / valsartan 160 mg ou lisinopril 10 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg étaient traités par amlodipine 10 mg / valsartan 160 mg ou lisinopril 20 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg. La proportion des patients ayant fait l'objet d'une augmentation de dose n'est pas précisée.

Critère principal de jugement : fréquence et type d'événements indésirables observés.

Critère secondaire de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée en position assise et de la PAS après 6 semaines de traitement.

RESULTATS : en intention de traiter

- Critère principal : tolérance

Pourcentage de patients avec événements indésirables :

	EXFORGE n=64	Lisinopril/HCTZ n=66
Nombre total (%)	14 (21.9)	7 (10.6)
Oedèmes périphériques	5 (7.8)	1 (1.5)
Maux de tête	3 (4.7)	0
Diarrhées	2 (3.1)	0
Somnolences	2 (3.1)	0
Pharyngites	0	3 (4.5)

- Critères secondaires

En l'absence d'analyse statistique disponible, les résultats observés en termes de baisse de PAD et de PAS ne seront pas présentés.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude A2305, des événements indésirables ont été observés chez 53 patients du groupe EXFORGE 10mg/160mg (16,7%), 23 patients du groupe EXFORGE 5mg/160mg (7,1%) et 22 patients du groupe valsartan 160mg (7,1%). Les événements les plus fréquemment observés ont été des oedèmes périphériques (7,6% versus 0,9% versus 1,3%).

Dans le groupe EXFORGE 10mg/160mg, deux patients ont arrêté leur traitement en raison de la survenue de manifestations ischémiques coronaires dont un infarctus du myocarde.

Dans l'étude A2306, des événements indésirables ont été observés chez 52 patients du groupe EXFORGE 10mg/160mg (11%) et 7 patients du groupe amlodipine 10mg (10,6%). Les événements les plus fréquemment observés ont été : des oedèmes périphériques (7,8% versus 8,9%) et des maux de tête (1,3% versus 1,5%).

Dans l'étude A2308, des événements indésirables ont été observés chez 14 patients du groupe EXFORGE (21,9%) et 7 patients du groupe lisinopril/HCTZ (14,3%). Les événements les plus fréquemment observés ont été : des oedèmes périphériques (7% versus 1,5%) et des maux de tête (4,7% versus 0%).

3.3. Conclusion

Le dossier repose sur trois études versus comparateurs actifs : une étude versus valsartan en monothérapie (A2305), une versus amlodipine en monothérapie (A2306) chez l'hypertendu moyen à modéré non contrôlé et une étude versus l'association lisinopril/HCTZ (A2308) chez l'hypertendu sévère

Dans l'étude A2305, après huit semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous EXFORGE 5mg/160mg par rapport au valsartan 160 mg en monothérapie (différence= -2.93 mmHg \pm 0.55, IC95% [-4.13, -1.72], p<0.0001). Une réduction significative de la PAD a été également observée sous EXFORGE 10 mg/160 mg par rapport au valsartan 160 mg en monothérapie (différence= -4.78 mmHg \pm 0.55, IC 95% [-5.99, -3.57] p<0.0001).

Dans l'étude A2306, après huit semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous EXFORGE 10 mg/160 mg par rapport à l'amlodipine 10 mg en monothérapie (différence= -2.11 mmHg \pm 0.44, IC95% [-2.97, -1.25], $p < 0.0001$).

Dans l'étude A2308, seule étude conduite versus une autre association d'anti-hypertenseurs, l'évaluation de l'efficacité en termes de baisse de pression artérielle ayant été un critère secondaire d'évaluation et aucun test statistique n'étant disponible, doit être interprétée avec prudence.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous EXFORGE au cours de ces trois études ont été des oedèmes périphériques et des maux de tête.

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 diminution des chiffres tensionnels est important.

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

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par amlodipine ou valsartan en monothérapie.

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 ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Les spécialités EXFORGE 5 mg/80 mg, EXFORGE 5 mg/160 mg et EXFORGE 10 mg/160 mg, associations fixes d'amlodipine 5 ou 10 mg et de valsartan 80 ou 160 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs 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.

EXFORGE 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 valsartan ou amlodipine seul. L'intérêt de cette association fixe dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des deux médicaments n'est pas établi.

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 de personnes.

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 valsartan ou amlodipine seul et susceptibles de recevoir une association fixe. La population cible d'EXFORGE 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 pour les boîtes de 30 et 90 comprimés dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription sur des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour le modèle hospitalier (boîte de 56) dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Boîtes de 30 et 90 : adaptées aux conditions de prescription.

Boîte de 56 : adapté aux conditions de prescription à l'hôpital.

Taux de remboursement : 65%