

AVIS

21 septembre 2005

ZOFENIL DUO 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
28 comprimés sous plaquettes thermoformées PVDC/PVC/aluminium (CIP : 366 901-1)
100 comprimés sous plaquettes thermoformées PVDC/PVC/aluminium (CIP : 566 564-9)

Laboratoires MENARINI FRANCE

Zofénopril calcium / Hydrochlorothiazide

Liste I

Date de l'AMM: 14 mars 2005

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour la boîte de 28 comprimés
- Inscription Collectivités pour la boîte de 100 comprimés

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Zofénopril
Hydrochlorothiazide

1.2. Originalité

Association du zofénopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ), un diurétique thiazidique.

1.3. Indication

Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec le zofénopril seul.

1.4. Posologie

ZOFENILDUO 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé doit être utilisé à raison d'une seule prise par jour au moment ou en dehors des repas.

Il est recommandé, avant de passer à l'association à dose fixe, d'augmenter progressivement les doses des deux composants individuellement (c'est à dire le zofénopril et l'hydrochlorothiazide).

Si cela s'avère utile d'un point de vue clinique, il pourra être envisagé de passer directement d'un traitement en monothérapie à l'association fixe.

En cas de difficulté à avaler des comprimés, les comprimés pourront être fractionnés en deux et chaque moitié avalée l'une après l'autre au moment prescrit.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : Système cardiovasculaire
C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C09B : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) en association fixe
C09BA : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) en association fixe avec un diurétique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Il s'agit des associations fixes comportant un IEC associé à de l'Hydrochlorothiazide (HCTZ) et indiquées en deuxième intention:

- Bénazépril 10 mg + HCTZ 12,5 mg :
BRIAZIDE
CIBADREX
- Captopril 25 mg + HCTZ 25 mg :
CAPTEA
ECAZIDE
- Captopril 50 mg + HCTZ 25 mg :
CAPTEA
ECAZIDE
- Enalapril 20 mg + HCTZ 12,5 mg :
CO-RENITEC
- Fosinopril 20 mg + HCTZ 12,5 mg :
FOZIRETIC
- Lisinopril 20 mg + HCTZ 12,5 mg :
PRINZIDE
ZESTORETIC
- Quinapril 20 mg + HCTZ 12,5 mg :
ACUILIX
KORETIC 20 mg
- Périndopril 4 mg + Indapamide 1,25 mg :
BIPRETERAX

2.2.2 Evaluation concurrentielle :

Le premier en nombre de journées de traitement :
ZESTORETIC

Le plus économique en coût de traitement :
CO-RENITEC

Le dernier inscrit :
Captopril/Hydrochlorothiazide 50 mg/25 mg MERCK Génériques

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement de l'HTA essentielle légère à modérée.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune étude clinique n'a comparé l'association zofénopril/HCTZ à un autre médicament indiqué dans l'hypertension artérielle en 2^{ème} intention.

Deux études cliniques comparatives randomisées en double aveugle ont été présentées par le laboratoire. Dans une étude (B 112), l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association zofénopril 30 mg/HCTZ 12,5 mg ont été comparés à celles de leurs principes actifs aux mêmes dosages chez 463 patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée.

Dans l'autre étude (B 113), l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association zofénopril/HCTZ 30mg/12,5mg ont été comparées à celles du zofénopril 30 mg/j + un placebo chez 376 patients hypertendus et non répondeurs¹ à un traitement de 4 semaines par le zofénopril 30 mg/j.

Dans ces deux études, le critère principal de jugement a été la différence de variation de la pression artérielle diastolique (PAD) après 12 semaines de traitement. La différence de la variation du pression systolique et le pourcentage de patients répondeurs à 12 semaines ont aussi été observés.

Dans l'étude B112, la diminution de la pression artérielle diastolique a été de 13,6 mmHg dans le groupe traité par l'association et de 9,6 mmHg dans les groupes HCTZ et zofénopril, soit une différence de l'ordre de 4 mmHg en faveur de l'association ($p=0,001$).

Dans l'étude B113, la diminution de la pression artérielle diastolique a été de 6 mmHg dans le groupe traité par l'association et de 5,1 mmHg dans le groupe zofénopril + placebo, soit une différence de l'ordre de 1 mmHg ($p = 0,014$). La pertinence clinique de cette différence est limitée.

3.2. Effets indésirables

Dans ces deux études, il n'a pas été observé de différence entre l'association zofénopril/HCTZ et chacun de ces principes actifs utilisés séparément en termes d'incidence de survenue des effets indésirables.

Au cours des études cliniques contrôlées portant sur 597 patients, aucune réaction indésirable spécifique à cette association n'a été observée (Cf. RCP).

3.3. Conclusion

Ces deux études ont donc montré que l'association zofénopril 30 mg/HCTZ 12,5 mg a permis d'obtenir une réduction de la pression artérielle diastolique plus importante qu'avec une monothérapie par l'IEC et/ou le diurétique, après une période de traitement de 12 semaines. Il ne semble pas exister de réaction indésirable spécifique à cette association.

¹ Les patients répondeurs ont été définis comme suit : PAD < 85 mmHg et PAS < 130 mm Hg ou diminution de la PAD d'au moins 10 mm Hg et/ou diminution de la PAS d'au moins 20 mm Hg), soit 89 patients sur 465 inclus.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque de survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale; ces événements engagent le pronostic vital.

ZOFENIL DUO entre dans le cadre d'un traitement préventif.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.
Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt en termes de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau de l'hypertension artérielle est important.
Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (zofénopril et hydrochlorothiazide) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec ZOFENIL DUO versus l'association libre. La spécialité ZOFENIL DUO n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique qui serait de disposer d'un traitement améliorant l'observance.
En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZOFENIL DUO.

Le service médical rendu par ZOFENIL DUO est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZOFENIL DUO (association fixe de zofénopril 30 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux deux principes actifs 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 IEC, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine II 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.

ZOFENIL DUO est un médicament de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrit après échec d'au moins une monothérapie à base d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion notamment.

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 patients². Toutefois la prévalence réelle de l'HTA pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. Selon l'enquête MONICA en effet, seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont diagnostiqués et / ou traités. La prévalence réelle de l'HTA pourrait être ainsi de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus.

On ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer le nombre de patients dont l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée par un traitement par le zofénopril 30 mg/j.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 et B/100).

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

² données HCSP 2002 / CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003