

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

ZANEXTRA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 385 967 4 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 387 392 9 9)

Laboratoire BOUCHARA RECORDATI

DCI	Maléate d'énalapril / Chlorhydrate de lercanidipine
Code ATC (2012)	C09BB02 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul. L'association fixe ZANEXTRA 20 mg / 10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 09/07/2008	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2012 C C09 C09B C09BB C09BB02	Système cardiovasculaire Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques Enalapril et lercanidipine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/03/2009 par arrêté du 25/03/2009 (JO du 31/03/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul.
L'association fixe ZANEXTRA 20 mg / 10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques :

- une étude de suivi ouvert à 12 mois CPL1-0019 (étude pivot du dossier d'AMM),
- une étude (IT-CL-0044) qui a comparé l'efficacité de l'association enalapril 20/ lécanidipine 10 à chacun des composants en monothérapie chez des patients âgés qui n'étaient pas en échec d'enalapril 20 mg (hors AMM),
- deux études observationnelles :
 - o une étude prospective réalisée en Allemagne entre octobre 2009 et juin 2010 (Scholze et al.¹)
 - o une étude prospective de cohorte en pratique réelle réalisée en Allemagne (RUMP²).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité connu de cette spécialité, en termes de réduction de la pression artérielle.

04.2 Tolérance

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) relatifs à ZANEXTRA 20 mg/10 mg couvrant la période du 27 juillet 2008 au 26 juillet 2011 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 6 409 827 patient-mois. Au cours de cette période, 336 cas de pharmacovigilance ont été enregistrés dont 44 présentaient un critère de gravité (22 inattendus). Au vu de ces données, profil de tolérance connu de ZANEXTRA n'a pas été modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2013), ZANEXTRA a fait l'objet de 398 008 prescriptions. ZANEXTRA est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (95% des prescriptions) à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour, ceci est conforme à l'AMM.

04.4 Programme d'études ou de réévaluation

En mai 2013, l'EMA (European Medicines Agency) a débuté une revue des risques liés à l'utilisation combinée de traitements agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EC³.

Cette procédure a débuté en raison de signaux montrant que la combinaison de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pouvait augmenter le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament. De plus, l'utilisation de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pourrait ne pas être plus bénéfique qu'un seul traitement en termes de réduction de la mortalité globale. Ces signaux reposent sur les résultats d'études récemment publiés, incluant une méta-analyse récente de 33 essais cliniques impliquant plus de 68 000 patients, publiée début 2013 dans la revue *British Medical Journal*⁴.

¹ Scholze et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, 5 self-measured and ambulatory blood pressure. Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(17):1-9

² Rump et al. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine/enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. Arzneimittelforschung 2010;60(3):124-130

³ EMA (European Medicines Agency). Review started of combined use of renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents. Article 31 referrals. EMEA/H/A-31/1370. May 2013.

⁴ Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013 Jan 28;346:f360.

Cette procédure fait suite à la revue des risques des médicaments contenant de l'aliskiren par l'EMA, qui a conclu en février 2012 que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou bloqueur du SRA pouvait augmenter le risque d'effets secondaires affectant le cœur et les vaisseaux sanguins ou le rein. Le CHMP a décidé que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou un bloqueur du SRA n'est pas recommandée et devrait même être contre-indiquée chez les diabétiques ou chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère.

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{5,6,7} ainsi que ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Au total, et dans l'attente des conclusions de l'EMA, la place de ZANEXTRA dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypertension artérielle n'est pas modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 7 janvier 2009).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 janvier 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 ZANEXTRA 20 mg/10 mg, évalué sur la diminution des chiffres tensionnels, est important.
- ▮ ZANEXTRA 20 mg/10 mg est un médicament de 2^{ème} intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg/j d'énalapril après 12 semaines de traitement. Cette association n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbidité.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZANEXTRA 20 mg/10 mg reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁵ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42(5):819-25.

⁶ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

⁷ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. august 2011.

► Autres demandes

La Commission souhaite être informée de l'état d'avancement et des résultats de la revue des risques de combiner des traitements agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, réalisée par l'EMA en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EC.