



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2012

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 (ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II EN ASSOCIATION)

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

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

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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis d'inscription du 31 mars 2010

« **SMR** : 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.

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 d'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)

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

ASMR : sans objet.

Recommandations de la Commission : 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. »

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'EXFORGE HCT repose sur 3 études examinées par la commission lors du premier examen de ces spécialités en mars 2010 :

- 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.
- deux études ouvertes avec résultats descriptifs, ont été déposées : l'étude A2201E1 et l'étude VEA ABR01.

A l'appui de sa nouvelle demande, le laboratoire a également déposé :

- les 3 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 30 avril 2009 au 16 avril 2011,
- des propositions de mesures d'accompagnement de l'utilisation du médicament,
- des propositions de mise en place d'études de prescription en vie réelle.

4.1. Efficacité

4.1.1. 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
PAD					
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
PAS					
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.

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.

4.1.2. 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 valsartan160/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

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

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 antihypertenseur 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 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.

4.2. Effets indésirables

4.2.1. Données issues des études cliniques

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
Etude VEA A2302				
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%
Etude VEA ABR01				
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
Etude A2201E1*				
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%	-	-

4.2.2. Données des PSUR

L'analyse des trois derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 30 avril 2009 au 16 avril 2011 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à plus de 300 000 patients-années.

Au total, au cours de ces périodes, 471 cas de pharmacovigilance ont été notifiés dont 87 graves médicalement confirmés (44 non listés). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été cardiovasculaires avec notamment des œdèmes, des hypotensions, des hypertensions, des troubles du rythme, des fibrillations auriculaires, une insuffisance cardiaque et un IDM. Au cours de cette période, deux décès ont été observés ; aucune conclusion en termes de lien de causalité n'est disponible.

Dans les derniers PSUR, 3 nouveaux signaux ont été identifiés : les anémies hémolytiques, les rhabdomyolyses et les glaucomes à angle fermé.

L'analyse de ces données n'a pas modifié le profil de tolérance de ces spécialités et la seule modification du RCP au cours de cette période a consisté en une modification des conditions de conservation.

4.3. Mesures d'accompagnement de l'utilisation du médicament

Afin de limiter le mésusage potentiel lié à la prescription d'EXFORGE HCT, association fixe de trois principes actifs, le laboratoire propose de mettre en place des mesures d'accompagnement de l'utilisation du médicament :

- une restriction du remboursement à la prescription initiale par un spécialiste, afin de limiter d'éventuelle dérive vers la prescription à des patients avec HTA légère à modérée,
- la réalisation d'une campagne de communication auprès des prescripteurs insistant sur l'indication de substitution d'EXFORGE HCT, la réalisation d'un outil d'aide à la mémorisation des dosages et un moyen d'identifier rapidement les 3 molécules contenues dans cette spécialité,
- la mise à disposition d'une carte à chaque patient auquel EXFORGE HCT serait prescrit mentionnant les 3 principes actifs contenus dans chaque comprimé.

4.4. Programme d'études

Les laboratoires proposent un programme d'études en collaboration avec l'INSERM de Bordeaux :

- une étude dont l'objectif serait d'évaluer l'observance et la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus traités par trithérapie à partir des données disponibles dans l'EGB (échantillon généralistes des bénéficiaires de l'assurance maladie). Pour se faire, une étude de faisabilité a été effectuée par le service de pharmacologie de Bordeaux et un protocole a été élaboré.
- une étude de suivi des prescriptions d'EXFORGE HCT dont l'objectif serait de mettre en évidence un éventuel mésusage de cette spécialité et d'évaluer l'observance sur 2 ans

de suivi : les laboratoires proposent de transmettre les résultats de cette étude 4 ans après la commercialisation du produit. Pour se faire, un protocole a été élaboré.

L'étude de faisabilité proposée par les laboratoires a été évaluée ; un résumé est présenté en annexe.

Le laboratoire propose deux projets de protocole d'étude (synopsis) sur la base des données de l'EGB pour répondre aux interrogations concernant l'impact de l'observance sur la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients traités par trithérapie anti hypertensive et l'impact du traitement par EXFORGE HCT sur l'amélioration de l'observance au traitement ; en l'absence de finalisation, la commission ne peut se prononcer sur leur contenu.

4.5. Conclusion

EXFORGE HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle versus les bithérapies associant deux des 3 principes EXGORGE HCT (VEA A2302) chez 2236 patients ayant une HTA modérée à sévère.

Après 8 semaines de traitement, la baisse de la PAD et de la PAS a été plus importante 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.

A noter que 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. On ne dispose donc pas de données correctes sur les dosages amlodipine5/valsartan160/HCTZ25 mg et 10/160/12,5 mg.

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.

L'analyse des trois derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 30 avril 2009 au 16 avril 2011 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à plus de 300 000 patients-années. Au total, au cours de ces périodes, 471 effets indésirables ont été notifiés dont 87 graves médicalement confirmés et deux décès (aucune conclusion en termes de lien de causalité n'est disponible). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été cardiovasculaires (œdème, hypotension, hypertension, troubles du rythme dont fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et un infarctus).

Le laboratoire propose des mesures facilitant le bon usage du médicament:

- restriction du remboursement à la prescription initiale par un spécialiste,
- campagne de communication auprès des prescripteurs et des patients afin de les alerter sur la présence de trois principes actifs dans un même comprimé.

Il propose également un suivi des prescriptions afin d'évaluer l'observance, la survenue d'événements cardiovasculaires et les éventuels mésusages observés chez des patients hypertendus traités par trithérapie.

La Commission estime que :

- une trithérapie fixe d'antihypertenseurs ne concerne qu'une part restreinte de patients hypertendus sévères relevant d'une prise en charge spécialisée. L'absence de souplesse de l'ajustement thérapeutique et posologique inhérente à cette trithérapie fixe, rend d'autant plus nécessaire la prise en charge initiale de ces patients par des spécialistes de l'hypertension artérielle (cardiologues et néphrologues).
- la méconnaissance possible des principes actifs, contenu dans EXFORGE HCT, et de leur dosage par le malade et/ou le personnel soignant, peut avoir une incidence à la fois sur les conséquences d'un arrêt de traitement ou sur d'éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments pris conjointement.
- l'indication de cette trithérapie doit se limiter aux patients stables et dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association libre de chacun des principes actifs (sous forme de trois monothérapies ou d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie) aux mêmes doses. Cette prescription ne doit pas concerner des patients à d'autres stades de la stratégie thérapeutique.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. 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 morbi-mortalité.

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

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. Celui représenté par les patients pouvant bénéficier de cette spécialité est faible compte tenu de leur nombre très restreint.

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 d'amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'élément 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).

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité EXFORGE HCT.

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).

Les inquiétudes émises par la commission de la Transparence dans son avis du 31 mars 2010 ont été prises en compte par les laboratoires qui ont proposé la mise en place de mesures d'accompagnement à l'utilisation des spécialités EXFORGE HCT et notamment la réalisation d'une étude de prescriptions en vie réelle.

Dans la mesure où ces trithérapies fixes concernent des patients hypertendus sévères, la commission considère que le service médical rendu par ces spécialités n'est important que chez les patients stables et dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association libre de chacun des principes actifs (sous forme de trois monothérapies ou d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie) aux mêmes doses et pris en charge initiale par un spécialiste de l'hypertension artérielle (cardiologues et néphrologues).

Ce service médical rendu sera réévalué dans un délai maximum de 2 ans sur la base des résultats d'un suivi en condition réelle d'utilisation (cf. demande d'étude paragraphe 5.5.2.).

5.2. Amélioration du service médicale rendu

EXFORGE HCT, association fixe d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément aux mêmes doses.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

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 HCT est un médicament de dernière intention du traitement de l'hypertension artérielle, qui doit être réservé aux patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide pris séparément. L'intérêt de cette association fixe dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des trois médicaments n'est pas établi. Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

5.4. Population cible

La prévalence de l'HTA en France métropolitaine est estimée à environ 14 millions de patients adultes France entière. L'estimation de la prévalence en population générale repose sur l'extrapolation de données issues de plusieurs études, dont les plus récentes sont l'ENNS (BEH 2008²) et l'étude MONA LISA 2005-2007³.

A titre d'information, une étude non publiée sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2010) montre que :

- seuls 77% sont traités,
- 44% des patients sont traités par monothérapie ou bithérapies faiblement dosées, 34% par bithérapie, 17% par trithérapie et 5% par quadrithérapie et plus
- Parmi les patients traités par une trithérapie, 3,6% sont traités par une trithérapie associant un inhibiteur calcique, un ARA II et un diurétique, soit environ 66 000 patients.
- le nombre de patients traités par une trithérapie associant valsartan / amlodipine / HCTZ, est estimée à 42 390 patients (dont 2 900 patients traités par EXFORGE HCT).

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française⁴, le nombre de sujets ayant eu au moins une co-délivrance de valsartan 160 mg, d'amlodipine 5 ou 10 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg sous forme de trois composants seuls ou d'association fixe en 2011 est estimé à 47 682 (intervalle de confiance à 95 % 43 208 et 52 156).

1 Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC) Journal of hypertension 2007 ;25 :1013-85.

2 Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 478

3 Wagner A. et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors : the MONA LISA Study. Journal of hypertension 2011 ; 29 : 43-50.

4 L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

Nous ne disposons cependant pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide.

Au total, la population cible d'EXFORGE HCT sera très limitée et inférieure à 50 000 mais n'est pas précisément quantifiable.

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable 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.

5.5.1. Conditions de prescription et de remboursement

Dans le cadre de la prise en charge de ces spécialités, la commission recommande que leur prescription initiale soit réservée aux spécialistes de l'hypertension (cardiologues et néphrologues)

5.5.2. Demande d'étude

La Commission conditionne cet avis favorable à la réalisation d'une étude post-inscription

Il existe des incertitudes sur un éventuel mésusage en conditions réelles d'utilisation de cette association fixe [et de ses conséquences pour le patient], notamment au regard d'une prescription non adaptée (posologie; patients atteints d'une HTA non sévère ou sévère mais non stabilisée par l'association libre des 3 principes actifs). Les conséquences, aussi, d'un défaut d'observance par le patient du traitement par EXFORGE HCT (en cas d'oubli notamment) pourraient être plus importantes qu'en cas de trithérapie libre.

Par ailleurs, un doute persiste sur une potentielle amélioration de l'observance induite par EXFORGE HCT.

Ainsi, des incertitudes existent sur le bénéfice pour les patients de cette association fixe.

Aussi, la Commission demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités pour une HTA par EXFORGE HCT ou par une triple association libre (y compris association bi-thérapie+monothérapie) de traitements appartenant aux 3 classes thérapeutiques d'anti-hypertenseurs concernées [diurétique, inhibiteurs calciques, agent agissant sur le système rénine-angiotensine] avec notamment des patients sous tri-thérapie libre des trois principes actifs (DCI) d'EXFORGE HCT (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide).

Cette étude devra permettre de décrire notamment,

- les caractéristiques des patients traités [y compris : données socio-démographiques, niveau de sévérité de l'HTA, traitements antérieurs notamment pour HTA, niveau de stabilisation de l'HTA sous ces traitements] et les modalités de prescription [détail des posologies, durée de traitement, spécialité du prescripteur y compris généraliste,...]
- les événements cardio-vasculaires, les décès, les arrêts de traitement (et leur motif) survenus lors du suivi
- l'observance du traitement par le patient et les modifications/adaptations de la prescription du médecin lors du suivi.
- le recours aux soins (hospitalisation, consultations...).

Cette analyse devrait permettre une estimation de l'impact de l'utilisation de cette association fixe par rapport à l'utilisation d'une triple association libre, en termes d'observance, de morbi-mortalité voire de recours aux soins.

La durée de suivi des patients devra être de deux ans. La Commission souligne qu'elle souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de 2 ans au regard des résultats de cette étude qui seront disponibles à ce terme (à savoir les données sur les patients à l'inclusion et les résultats intermédiaires de suivi). Les résultats finaux feront l'objet d'une évaluation ultérieure.

5.5.3. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

5.5.4. Taux de remboursement : 65%

EXFORGE HCT
Etude préliminaire réalisée à partir de l'EGB

L'objectif de cette étude était d'identifier la population cible d'EXFORGE HCT en 2010 et d'établir la faisabilité de deux projets d'études sur la base de l'EGB :

- l'un ayant pour but d'évaluer, avant la mise sur le marché d'EXFORGE HCT, l'impact de l'observance des patients traités par une trithérapie ou plus d'antihypertenseurs sur la survenue d'événements cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde) chez des patients indemnes de ces événements à l'inclusion (période de janvier 2007 à décembre 2010) ;
- l'autre ayant pour but, après l'inscription au remboursement d'EXFORGE HCT, d'évaluer le bon usage d'EXFORGE HCT en décrivant les traitements antihypertenseurs antérieurs à la prescription d'EXFORGE HCT, l'évolution ultérieure de la prescription d'antihypertenseurs et l'évolution de l'observance sur l'année suivant l'initiation d'EXFORGE HCT comparativement à l'année précédant l'initiation du traitement (à partir du calcul du Medication Possession Ratio (MPR)).

Seuls les résultats de l'étude préliminaire concernant la population-cible sont disponibles.

La méthodologie de l'étude préliminaire a été la suivante :

- L'extraction des données de l'EGB a été effectuée le 17 juin 2011.
- L'identification des patients ayant une HTA en 2010 a été effectuée parmi l'ensemble des patients présentant les caractéristiques suivantes :
 - o Vivants au 31 décembre 2010,
 - o Âgés de 18 ans et plus au 1^{er} janvier 2010,
 - o Insérés dans l'EGB au plus tard le 31 mars 2010,
 - o Ayant eu au moins un remboursement de soin depuis 2001,
 - o Ayant eu au moins un remboursement de soin en 2010.
- Les patients atteints d'HTA ont été définis selon 3 critères identifiant ainsi 3 populations d'étude :
 - o Les patients avec une ALD 12 (hypertension sévère) ;
 - o Les patients (sans ALD 12) ayant été hospitalisés entre 2007 et 2009 avec un diagnostic principal, relié ou associé d'HTA (données du PMSI) ;
 - o Les patients (sans ALD 12 ni hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé d'HTA) ayant eu au moins une délivrance d'antihypertenseur en 2010 (définis par leurs classes ATC : C02, C03, C07, C08, C09A, C09C, C09X).
- La description des délivrances d'antihypertenseurs en 2010 a été effectuée à partir des dates de délivrances et des codes ATC.
- L'extrapolation des résultats à la population générale adulte française a été effectuée en multipliant les effectifs obtenus dans l'EGB par un coefficient d'extrapolation établi en rapportant le nombre de français âgés de 18 ans ou plus d'après les données de l'INSEE au 1^{er} janvier 2010 au nombre d'assurés âgés de 18 ans ou plus dans l'EGB (coefficient = 122,16).

Principaux résultats de l'étude :

96 430 patients ont été identifiés comme présentant une HTA :

- 12 044 patients ayant une ALD 12 (12,5 %) ;
- 18 674 patients (sans ALD 12) ayant été hospitalisés entre 2007 et 2009 avec un diagnostic principal, relié ou associé d'HTA (19,4 %) ;
- 65 712 patients (sans ALD 12 ni hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé d'HTA) ayant eu au moins une délivrance d'antihypertenseur en 2010 (68,1%).

Ces patients étaient majoritairement des femmes (56,7%. Leur âge moyen en 2010 était de 65,7 ans (\pm 14,7) et 2,5 % de ces patients sont décédés en 2010.

Les patients ayant une ALD12 ou une hospitalisation avec diagnostic d'HTA étaient en moyenne plus âgés et présentaient plus fréquemment d'autres ALD (notamment des facteurs de risque et des comorbidités cardiovasculaires).

Sur l'ensemble des patients identifiés comme présentant une HTA dans l'EGB en 2010, 0,5 % des patients ont reçu au moins une co-délivrance des 3 DCI de l'EXFORGE HCT en 2010 (soit 498 patients). Il s'agissait de 1,5 % des patients ayant une ALD 12, 0,5% des patients ayant été hospitalisés avec diagnostic d'HTA et 0,3 % des patients étant traités par antihypertenseurs en 2010 (sans ALD, ni hospitalisation).

11% des patients ont reçu au moins une co-délivrance de médicaments des 3 classes de l'EXFORGE HCT en 2010 (10 652 patients).

Après extrapolation des données à la population française, le nombre de patients traités simultanément par les 3 principes actifs d'EXFORGE HCT est estimé à 60 836 patients en 2010. La population des patients traités simultanément par les trois classes ATC correspondant aux trois DCI de l'EXFORGE HCT® s'élève à 1,3 million de personnes.

Conclusion :

A minima, la population de patients susceptibles d'être traités par EXFORGE HCT en France en 2010 est estimée à 60 000 patients.

Cette étude de faisabilité montre que l'EGB contient un nombre de sujets hypertendus traités en trithérapie suffisant pour permettre la réalisation des études proposées dans le programme d'étude initial.