



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

ZANEXTRA 20 mg/20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 054 6 0)

Boîte de 90 (CIP : 34009 300 055 2 1)

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	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution chez les patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'administration séparée d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	Date initiale (pays rapporteur Allemagne) ; 22/01/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2012 C C09 C09B C09BB calciques 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 Enalapril et lercanidipine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'un nouveau dosage de ZANEXTRA à 20 mg/20 mg en boîtes de 30 et 90 comprimés en complément de la gamme comprenant déjà le dosage à 20 mg/10 mg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« **Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution chez les patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'administration séparée d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément.** »

03.2 Posologie

« La posologie usuelle recommandée est d'un comprimé par jour à prendre au moins 15 minutes avant le repas.

Chez les sujets âgés : La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Utilisation en cas d'insuffisance rénale »).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : ZANEXTRA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : ZANEXTRA est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique : Dans cette indication, l'utilisation de ZANEXTRA dans la population pédiatrique n'est pas recommandée. »

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état d'une étude de phase II (Mancia 2014¹), comparative randomisée en double aveugle qui a comparé différentes associations de lercanidipine (10 et 20 mg) et d'énalapril (10 et 20 mg) au placebo et aux monothérapies respectives dont l'objectif était de déterminer la dose optimale en initiation de traitement.

Ces études confirment la supériorité de l'association lercanidipine 20 mg et énalapril 20 mg par rapport aux monothérapies et au placebo en termes de réduction de la PAD chez des patients non contrôlés par la monothérapie.

04.2 Tolérance

Selon le RCP : « L'innocuité de ZANEXTRA avait été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées, en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme.

Au total, 1 141 patients ont reçu du ZANEXTRA à la dose de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg. Les effets indésirables de cette association fixe sont comparables à ceux observés lors de l'administration de l'un ou de l'autre de ses constituants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec ZANEXTRA sont la toux (4,03%), les étourdissements (1,67%) et les maux de tête (1,67%) ».

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

ZANEXTRA 20 mg/20 mg est un médicament de 3ème intention dont la prescription n'est envisageable que chez des patients déjà traités et équilibrés par 20 mg/j d'énalapril et par 20 mg/j de lercanidipine pris séparément.

La Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi.

¹ Mancia G *et al.*, on behalf of the FELT investigators Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *Journal of Hypertension* 2014;32:1700-7.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 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 de ZANEXTRA 20 mg/20 mg, évalué sur la diminution des chiffres tensionnels, est important.
- ▮ ZANEXTRA 20 mg/20 mg est un médicament de 3ème intention chez des patients dont la pression est correctement contrôlée par l'administration d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément. Cette association n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZANEXTRA 20 mg/20 mg est important l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité ZANEXTRA 20 mg/20 mg, association à doses fixes de 20 mg de maléate d'énalapril et de 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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