

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 avril 2014

NATRIXAM 1,5 mg/5 mg, comprimé à libération modifiée

B/30 (CIP : 34009 275 975 2 7)

B/90 (CIP : 34009 275 977 5 6)

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg, comprimé à libération modifiée

B/30 (CIP : 34009 275 983 5 7)

B/90 (CIP : 34009 275 985 8 6)

Laboratoire SERVIER

DCI	Indapamide/amlodipine
Code ATC (2014)	C08GA02 (association fixe de diurétique thiazidique ou apparenté et d'inhibiteur calcique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie. »

Revendications du laboratoire :

SMR	Le SMR est important dans les indications de l'AMM
ASMR	L'association fixe d'indapamide à libération prolongée et d'amlodipine représente une nouvelle option thérapeutique visant à simplifier la prescription chez des patients polymédicamentés, stabilisés par l'association libre des deux principes actifs. NATRIXAM n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre de chacun des deux principes actifs.
Place dans la stratégie thérapeutique	
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14/02/2014 (procédure décentralisée, état membre rapporteur : Pays-Bas)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 C Système cardio-vasculaire C08 Inhibiteurs calciques C08GA Inhibiteurs calciques et diurétiques C08GA02 Amlodipine et diurétique

02 CONTEXTE

Demande de première inscription des spécialités NATRIXAM 1,5mg/5mg et 1,5mg/10mg associations fixes d'indapamide LP et d'amlodipine.

Le dossier repose sur une étude d'interaction pharmacocinétique et trois études de bioéquivalence randomisées, ouvertes, réalisées chez le volontaire sain.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie ».

04 POSOLOGIE

« Un comprimé par jour en une prise quotidienne, de préférence le matin. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.

L'association fixe n'est pas adaptée pour l'initiation du traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque substance prise séparément.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de NATRIXAM n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe pas de donnée disponible.

Patients présentant une insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min), le traitement est contre indiqué.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Sujet âgé

Les patients âgés peuvent être traités par NATRIXAM en fonction de leur fonction rénale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.

Les posologies recommandées d'amlodipine ne sont pas établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, donc la dose doit être choisie avec précaution et le traitement doit être instauré à la dose la plus faible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité. Chez la majorité de ces patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs qui sont recommandés en première intention.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls, des associations peuvent être proposées en fonction du profil des patients traités et des comorbidités éventuelles. Dans ce contexte, l'association d'un diurétique thiazidique ou apparenté et d'un inhibiteur calcique peut être proposée.

¹ Blacher J et al. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med* 2013 ; 42 : 819-25

² 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). *J Hypertens* 2013 ; 31 : 1281-357

³ Weber MA et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2013 ; 32 : 3-15.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Conformément à son indication, NATRIXAM ne peut être proposé qu'aux « patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie » ; ainsi, les comparateurs sont limités à la prise séparée d'indapamide 1,5 mg (FLUDEX laboratoire SERVIER et génériques) et d'amlodipine 5 ou 10 mg (AMLOR laboratoire PFIZER et génériques) : **SMR important**.

Il n'existe pas d'autres associations fixes de diurétique thiazidique ou apparenté et d'inhibiteur calcique.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Le comparateur le plus pertinent est la prise séparée d'indapamide 1,5 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	AMM		Prise en charge oui / non
	Date	Indications	
Allemagne	Evaluation en cours	NA	NA
Autriche	25/11/2013	idem	Dossier non déposé à ce jour
Belgique	24/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Bulgarie	30/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Chypre	Evaluation en cours	NA	NA
Espagne	Evaluation en cours	NA	NA
Estonie	03/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Finlande	Evaluation en cours	NA	NA
Grèce	Evaluation en cours	NA	NA
Hongrie	01/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Irlande	25/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Italie	Evaluation en cours	NA	NA
Lettonie	06/11/2013	Idem	Oui
Lituanie	31/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Luxembourg	Evaluation en cours	NA	NA
Malte	23/09/2013	Idem	- En ville : non (absence de système de remboursement) - En établissement public : évaluation en cours
Pologne	04/11/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Pays-Bas	11/11/2013	Idem	Oui
Portugal	Evaluation en cours	NA	NA
République Tchèque	30/10/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Roumanie	Evaluation en cours	NA	NA
Slovaquie	12/11/2013	Idem	Dossier non déposé à ce jour
Slovénie	Evaluation en cours	NA	NA

NA : Non Applicable

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité repose sur les résultats de quatre études :

- une étude d'interaction pharmacocinétique (PKH-05520-001) qui a comparé NATRIXAM 1,5 mg/10 mg à la prise séparée d'indapamide 1,5 mg et d'amlodipine 10 mg en termes d'aires sous la courbe, C_{max} et t_{max} . Cette étude a été réalisée chez des volontaires sains dont l'âge allait de 18 à 40 ans, qui ont reçu successivement trois prises uniques : indapamide, amlodipine et NATRIXAM avec un délai de 2 semaines entre chaque administration. Aucune variation significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée après les différentes prises.
- trois études de bioéquivalence (PKH-05520-002, PKH-05520-003, PKH-05520-004) qui ont démontré la bioéquivalence entre NATRIXAM 1,5 mg/10 mg et la prise séparée d'indapamide LP 1,5 mg et d'amlodipine 10 mg en termes d'aires sous la courbe, C_{max} , C_{min} et t_{max} .

L'étude de la bioéquivalence du dosage plus faible, soit du NATRIXAM 1,5 mg/5 mg avec la prise séparée d'indapamide 1,5 mg et d'amlodipine 5 mg, a été dispensée conformément aux recommandations de développement de l'Agence Européenne du Médicament⁴.

08.2 Tolérance

8.2.1. Données issues des études de bioéquivalence et d'interaction pharmacocinétique

Dans l'étude PKH-05520-001, 18 volontaires (45%) du groupe NATRIXAM ont présenté au moins un effet indésirable (11 cas de céphalées et 4 cas de céphalées de tension) contre 9 (22%) dans le groupe « indapamide en monothérapie » (1 cas de céphalées et 2 cas de céphalées de tension) et 10 (23,8%) dans le groupe « amlodipine en monothérapie » (4 cas de céphalées et 5 cas de céphalées de tension).

Dans l'étude PKH-05520-002, 5 volontaires (15,6%) du groupe NATRIXAM ont présenté au moins un effet indésirable (5 cas de céphalées) contre 7 (21,9%) dans le groupe « association libre » (6 cas de céphalées).

Dans l'étude PKH-05520-003, 13 volontaires (40,6%) du groupe NATRIXAM ont présenté au moins un effet indésirable (10 cas de céphalées et 1 cas d'hypotension orthostatique) contre 18 (54,5%) dans le groupe « association libre » (15 cas de céphalées et 1 cas d'hypotension orthostatique).

Dans l'étude PKH-05520-004, 6 volontaires (19,4%) du groupe NATRIXAM ont présenté au moins un effet indésirable (6 cas de céphalées) contre 5 (15,6%) dans le groupe « association libre » (4 cas de céphalées).

8.2.2. Données issues du RCP

Les effets indésirables repris dans le RCP sont ceux observés avec les deux principes actifs pris séparément.

Pour l'indapamide, les principaux effets indésirables sont : une hypokaliémie et des éruptions maculopapuleuses.

Pour l'amlodipine, les principaux effets indésirables sont : somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, nausées et œdèmes des chevilles.

⁴ Medicines Evaluation Board. Public assessment report. Natrixam 1.5/5 mg and 1.5/10 mg modified-release tablets. February 2014

8.2.3. Données issues du rapport périodique actualisé de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés avec l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont : somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, nausées, oedèmes des chevilles, œdèmes et fatigue.

08.3 Résumé & discussion

Le dossier repose sur une étude d'interaction pharmacocinétique et trois études de bioéquivalence randomisées, ouvertes qui ont comparé, chez des volontaires sains, des paramètres pharmacocinétiques d'une prise unique ou répétée de l'association fixe d'indapamide LP 1,5 mg et amlodipine 10 mg, avec ceux :

- d'une prise séparée de chacun des deux principes actifs, dans l'étude d'interaction pharmacocinétique,
- de l'association libre des deux principes actifs, dans les études de bioéquivalence.

Données d'efficacité

L'absence d'interaction pharmacocinétique entre les deux principes actifs utilisés sous forme d'une association fixe a été démontrée ; de même, la bioéquivalence entre NATRIXAM 1,5 mg/10 mg et la prise séparée d'indapamide LP 1,5 mg et d'amlodipine 10 mg en termes d'aires sous la courbe, C_{max} , C_{min} et t_{max} .

Données de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment notifié dans les études de bioéquivalence et d'interaction pharmacocinétique est la céphalée. Les autres effets indésirables décrits dans le RCP correspondent à ceux connus sous indapamide (hypokaliémies et éruptions maculopapuleuses) et sous amlodipine (somnolences, étourdissements, céphalées, palpitations, bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, nausées et œdèmes des chevilles).

Données manquantes

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité de NATRIXAM à la prise séparée de ses deux principes actifs pris aux mêmes doses ou à d'autres traitements n'est disponible. De même, aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible pour l'association fixe.

08.4 Programme d'études

Une étude internationale (CL3-05520-006 INT) vise à évaluer la supériorité de la stratégie indapamide + amlodipine versus la stratégie valsartan + amlodipine sur les paramètres tensionnels chez des patients hypertendus non contrôlés par amlodipine 5 mg en monothérapie et à documenter les effets de la titration des doses des traitements étudiés. Cette étude est en phase de mise en place et de recrutement dans 16 pays. Les résultats de cette étude sont attendus en 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'hypertension artérielle essentielle. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée.

Certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité. Chez la majorité de ces patients pour lesquels les mesures

hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs qui sont recommandés en première intention.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls, des associations peuvent être proposées en fonction du profil des patients traités et des comorbidités éventuelles. Dans ce contexte, l'association d'un diurétique thiazidique apparenté et d'un inhibiteur calcique peut être proposée.

NATRIXAM, association fixe d'indapamide et d'amlodipine, pourra être proposé chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▀ NATRIXAM entre 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 morbidité.
- ▀ NATRIXAM est un médicament de troisième intention, indiqué en traitement de substitution chez les patients hypertendus déjà contrôlés par l'indapamide 1,5 mg et l'amlodipine 5 ou 10 mg administrés conjointement aux mêmes dosages.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

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'indapamide et d'amlodipine) 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 deux principes actifs (y compris en termes d'observance).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités NATRIXAM dans cette indication.

* GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATRIXAM est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NATRIXAM, association fixe d'indapamide 1,5 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

011 POPULATION CIBLE

La prévalence de l'HTA en France métropolitaine est estimée à environ 14 millions de patients adultes. 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 2008) et l'étude MONA LISA 2005-2007^{4,5}.

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% des hypertendus sont traités,
- 44% des patients sont traités par monothérapie ou bithérapie faiblement dosée, 34% par bithérapie, 17% par trithérapie et 5% par quadrithérapie et plus.

Selon les données CSD (Cegedim Strategic Data)⁶, le nombre de patients ayant eu au moins une co-prescription d'indapamide et d'amlodipine 5 ou 10 mg (les deux composants libres ou en association fixe) est estimé à **116 034 patients** (cumul mobile annuel juin 2013).

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française⁷, le nombre de sujets ayant eu au moins une co-délivrance d'amlodipine et d'indapamide entre le 1^{er} novembre 2012 et le 31 octobre 2013 est estimé à **102 431 (intervalle de confiance à 95 % : 95 929 à 108 933)**.

La co-délivrance était définie comme la délivrance un même jour d'amlodipine et d'indapamide seul ou en association.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients contrôlés par indapamide et amlodipine en association libre et susceptible de recevoir une association fixe.

Au total, la population cible de NATRIXAM ne devrait pas excéder 120 000 personnes mais n'est pas précisément quantifiable.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 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.

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ CSD est une base de données utilisant la combinaison de plusieurs sources de données dont Thalès.

⁷ 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 01/01/2013 (n = 609 159) rapporté à la population française au 01/01/2013 (n = 65 542 916). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/107,6.