

COTEVETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

Rapport public d'évaluation

INTRODUCTION

Le 23 juin 2006, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire SOLVAY PHARMA pour la spécialité COTEVETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé. Cette AMM a été obtenue par procédure de reconnaissance mutuelle à partir de l'Allemagne, état de référence (RMS).

Cette spécialité est une association fixe de 600 mg d'éprosartan avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ). Elle est indiquée dans le « traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'éprosartan seul ».

Les principes actifs de cette association fixe, l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide, appartiennent à deux classes pharmacologiques différentes, respectivement la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) et la classe des diurétiques thiazidiques. Cette association a pour objectif d'obtenir des effets additifs sur la baisse de la pression artérielle.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Le laboratoire a conduit un programme d'évaluation non-clinique allégé du fait que ces spécialités associent deux principes actifs déjà autorisés aux mêmes posologies. Ce programme a été considéré comme acceptable.

Comme pour chaque substance prise individuellement et les autres produits de cette classe, la toxicité de l'association s'exerce principalement sur le rein. De plus, l'association éprosartan/HCTZ à des doses allant jusqu'à 2000/62.5 mg/kg/jour dans une étude de 3 mois chez la souris a induit une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, une diminution du poids du cœur et une diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite). Ce dernier effet a également été observé chez le chien à des doses allant jusqu'à 1000/1 mg/kg/jour. Ces manifestations semblent être dues aux effets pharmacologiques de doses élevées d'éprosartan et apparaissent aussi avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La pertinence de ces résultats par rapport à l'utilisation de doses thérapeutiques de l'association éprosartan/hydrochlorothiazide chez l'homme n'est pas connue.

Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide seuls ou en association n'ont pas révélé de potentiel génotoxique significatif.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été conduite avec l'association éprosartan/hydrochlorothiazide étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'effet cancérogène de chacun des composants dans les conditions normales d'utilisation. Aucune cancérogenèse n'a été observée chez le rat et la souris recevant respectivement des doses d'éprosartan allant jusqu'à 600 mg ou 2000 mg/kg par jour pendant 2 ans. La grande expérience d'utilisation de

l'hydrochlorothiazide chez l'homme n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre son utilisation et une augmentation de tumeurs.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Il s'agit de deux antihypertenseurs bien connus. Leur association est logique sur le plan pharmacologique. Aussi, le laboratoire a conduit un programme d'évaluation pharmacologique allégé du fait que ces spécialités associent deux principes actifs déjà autorisés à ces posologies.

3.1 PHARMACODYNAMIE

Aucune étude complémentaire n'a été déposée, ce qui est justifié.

3.2 PHARMACOCINETIQUE

Le dossier pharmacocinétique ne correspond pas à ce qui est normalement requis dans le cadre des associations fixes. En effet, cette nouvelle association fixe étant indiquée lorsque le traitement par l'éprosartan seul est insuffisant, le dossier aurait dû comporter une étude documentant la comparaison de l'association fixe 600 mg/12,5 mg (dosage qui fait l'objet de la présente demande) versus l'association libre de 600 mg d'éprosartan par jour (en 1 prise et 2 prises) et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Pour rappel, en France la posologie recommandée de l'éprosartan en monothérapie est de 600 mg par jour en 2 prises et non pas 600 mg par jour en 1 prise quotidienne.

Les résultats des études versées au dossier obtenus pour l'association de 800 mg d'éprosartan et de 25 mg d'HCTZ ne sont pas extrapolables à l'association fixe faisant l'objet de la demande (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg). Le rapport éprosartan/HCTZ testé est de 32 contre 48 pour l'association fixe revendiquée (éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg). Toutefois, ces lacunes dans le dossier pharmacocinétique n'ont pas été jugées comme bloquantes pour la demande actuelle étant donné que les données cliniques ont été considérées comme suffisamment convaincantes.

4. DONNEES CLINIQUES

La demande repose sur deux études pivotales (148 et 088).

Le dossier contient plusieurs autres études qui sont, soit des études n'ayant pas testé le dosage de l'association fixe correspondant à la demande, soit des études au cours desquelles l'HCTZ était rajouté en ouvert. Ces études n'apportent donc pas d'éléments complémentaires pour l'évaluation de la demande.

4.1 RECHERCHE DE DOSE

Le dossier ne comporte pas de réelle étude de recherche de dose. Toutefois, étant donné que la posologie de 600 mg d'éprosartan par jour est considérée comme la posologie optimale (voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du TEV ETEN®, spécialité à base d'éprosartan), le choix du dosage 600 mg/12,5 mg a été considéré comme acceptable.

4.2 EFFICACITE

Il est à noter que dans les 2 études pivotales versées au dossier initial (148 et 088), le comparateur retenu est l'éprosartan 600 mg administré en 1 prise par jour alors qu'en France la posologie recommandée de l'éprosartan en monothérapie est de 600 mg en 2 prises. Aussi, afin de pouvoir estimer le bénéfice de l'association fixe éprosartan/HCTZ chez les patients insuffisamment contrôlés par 600 mg d'éprosartan administré en 2 prises (300 mg matin et 300 mg soir), les résultats de deux analyses « poolées » incluant les études ayant soit évalué l'éprosartan 600 mg en une prise par jour, l'éprosartan 300 mg administré 2 fois par jour ou l'association fixe éprosartan/HCTZ ont été présentées par le laboratoire.

1. Etude 148 : Cette étude sur une durée de 8 semaines, en groupes parallèles, a comparé l'efficacité du placebo, de l'HCTZ 12,5 mg, de l'éprosartan 600 mg (en 1 prise par jour) et de l'association fixe éprosartan 600 mg/ HCTZ 12,5 mg (en 1 prise par jour) sur la baisse tensionnelle chez des patients avec hypertension artérielle modérée (pression artérielle diastolique (PAD) entre 95 et 114 mmHg à l'inclusion).

On note une très forte réponse au placebo (-7.1 mmHg PAS (pression artérielle systolique)/ -6.5 mmHg PAD), avec un faible gain sur la baisse de la PAD par rapport au placebo avec l'éprosartan 600 mg (1,8 mmHg) et l'HCTZ 12,5 mg (1,5 mmHg), mais toutefois plus important avec l'association (4,5 mmHg).

Les résultats sont semblables pour la normalisation de la PA (abaissement de la PAD en dessous de 90 mmHg) : 36% de patients normalisés sous placebo, 47% sous éprosartan seul, 54% sous l'association.

2. Etude 088 : Cette étude a comparé, sur une durée de 8 semaines, l'efficacité de la poursuite de l'éprosartan 600 mg par jour en 1 prise à l'efficacité de l'association éprosartan 600 mg/HCTZ 12,5 mg chez les « non-répondeurs » à l'éprosartan 600 mg par jour en 1 prise au bout de 3 semaines de traitement.

La « non-réponse » était définie après 3 semaines sous éprosartan seul. Ce délai de 3 semaines apparaît trop court dans cette étude. En effet, certains patients étaient probablement quand même répondeurs à l'éprosartan 600 mg puisque la baisse de PA dans le groupe continuant sous éprosartan 600 mg seul s'est poursuivie avec une baisse de 7,9 mmHg de la PAD et de 5,8 mmHg de la PAS. L'association a cependant fait un peu mieux, avec un gain supplémentaire de 2,8 mmHg sur la PAD et de 3,4 mmHg sur PAS.

Le pourcentage supplémentaire en patients normalisés (abaissement de la PAD en dessous de 90 mmHg) est modeste (10.4% en plus par rapport à l'éprosartan seul).

Ces résultats auraient dû être complétés par une comparaison au bout de 8 semaines de run-in de 600 mg par jour d'éprosartan en 2 prises (posologie recommandée en France de l'éprosartan en monothérapie).

3. Les études 148 et 088 ne reprenant pas le schéma posologique de la monothérapie par éprosartan utilisé en France, l'efficacité de l'association fixe versus celle de l'éprosartan en monothérapie (300 mg matin et 300 mg soir), a été évaluée sur la base des résultats de deux analyses « poolées » fournies par la firme :

- Analyse « poolée » 1 excluant les études de titration et les études chez les non-répondeurs (patients des études 011, 049, 053, 076, 124, 138, 148, et 156 - traitement pris au moins 4 semaines soit 28 jours) ;
- Analyse « poolée » 2 incluant les études de titration et les études chez les non-répondeurs (patients des études 011, 013, 014, 039, 047, 049, 050, 053, 076, 088, 120, 124, 134, 138, 145, 148, 156, et 161 - traitement pris au moins 4 semaines soit 28 jours).

Bien que ces analyses ne soient que des comparaisons indirectes des différents traitements, ces résultats ont été considérés comme suffisants pour admettre que l'association fixe soit plus efficace que la monothérapie, même administrée en 2 prises par jour, avec une réduction supplémentaire de la PAD de 2,2 à 3,4 mmHg et de la PAS de 2,0 à 3,1 mmHg selon la prise en compte ou non dans ces analyses des études de titration et des études chez les non-répondeurs. Toutefois, ces données n'ont pas été considérées comme suffisamment robustes pour permettre d'affirmer que les deux schémas thérapeutiques en monothérapie (mono-prise versus bi-prise) soient équivalents.

4.3 TOLERANCE

Le profil de sécurité de l'association fixe éprosartan+HCTZ a été établi à partir de 14 études cliniques ayant inclus un total de 422 patients ayant reçu l'association fixe sur une durée limitée, parmi lesquels 268 étaient inclus dans des études contrôlées ne dépassant pas 3 mois. Il est à noter que cette association fixe est déjà commercialisée dans certains pays européens. Toutefois, les données de sécurité d'emploi après commercialisation restent limitées à ce jour.

Les effets indésirables rapportés au cours de ces études sont bien connus et ne soulèvent pas de commentaires particuliers. La sécurité d'emploi chez les sujets de plus de 65 ans ne semble pas soulever de problèmes majeurs.

Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aussi, les contre-indications et les mises en garde au niveau du RCP ont été alignées sur celles des autres associations fixes d'ARAI et d'HCTZ.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de COTEV ETEN 600 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé a été considéré comme positif dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'éprosartan seul. Une recommandation en 4.2 du RCP (résumé des caractéristiques du produit) a été rajoutée, invitant le prescripteur à attendre que la pression artérielle soit stabilisée avant de prescrire l'association fixe.

Même si le bénéfice d'un passage à l'association fixe 600 mg/12,5 mg chez les patients insuffisamment contrôlés par 600 mg d'éprosartan en 2 prises par jour (300 mg matin, 300 mg soir) n'a pas été formellement étudié, au vu des résultats des deux analyses « poolées », il a été considéré qu'il y avait un gain d'efficacité pour le dosage de l'association fixe 600mg/12,5 mg par rapport à la monothérapie quelque soit le mode d'administration de celle-ci (600mg par jour en 1 ou 2 prises).

CONCLUSION

L'autorisation de mise sur le marché pour cette association fixe a été acceptée au vu des données fournies avec les libellés suivants :

Indication :

« Hypertension artérielle essentielle.

COTEV ETEN 600 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'éprosartan seul. »

Posologie et mode d'administration :

« La dose recommandée est d'un comprimé de COTEV ETEN 600 mg/12,5 mg par jour, le matin. Le passage d'une monothérapie par éprosartan à l'association fixe éprosartan-hydrochlorothiazide peut être envisagée après 8 semaines de stabilisation de la pression artérielle. (...) »