



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 OCTOBRE 2020

*Irbésartan/amlodipine*  
**APREXEVO 150 mg/5 mg, comprimé**  
**APREXEVO 150 mg/10 mg, comprimé**  
**APREXEVO 300 mg/5 mg, comprimé**  
**APREXEVO 300 mg/10 mg, comprimé**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hypertension artérielle comme traitement de substitution chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association libre d'irbésartan et d'amlodipine aux mêmes posologies.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hypertension artérielle vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires (décès, AVC, IDM et démence) et rénales de l'HTA (insuffisance rénale terminale). Elle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques, associées ou non à un traitement médicamenteux, et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il est recommandé d'instaurer en première intention une monothérapie par un diurétique, un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), ou un bêtabloquant uniquement en cas de prévention secondaire des événements cardiaques (IDM récent ou insuffisance cardiaque).

En cas de pression artérielle non contrôlée, il est recommandé d'instaurer une bithérapie en deuxième intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées.

Une évaluation régulière de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et au traitement médicamenteux est nécessaire. Celle-ci sera favorisée par l'utilisation d'associations fixes une fois l'association efficace établie.

### **Place du médicament**

**Les spécialités APREXEVO, associations fixes d'irbésartan (150 ou 300 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), sont des traitements de substitution chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies que dans l'association fixe.**

**Compte tenu des dosages disponibles et dans la mesure où il s'agit d'associations fixes avec de l'amlodipine, les spécialités APREXEVO ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant uniquement 75 mg d'irbésartan pour le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte.**

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	APREVEXO est indiqué en tant que traitement de substitution pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine, administrés simultanément à la même posologie que dans l'association fixe.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	APREVEXO, association fixe d'irbésartan et d'amlodipine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.
<b>ISP</b>	APREVEXO (irbésartan/amlodipine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les spécialités APREXEVO, associations fixes d'irbésartan (150 ou 300 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), sont des traitements de substitution chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies que dans l'association fixe.</p> <p>Compte tenu des dosages disponibles et dans la mesure où il s'agit d'associations fixes avec de l'amlodipine, les spécialités APREXEVO ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant uniquement 75 mg d'irbésartan pour le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités APREXEVO (irbésartan/amlodipine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le **traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies.**

APREXEVO est une association fixe d'irbésartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II – ARA II) et d'amlodipine (inhibiteur calcique dérivé de la dihydropyridine), qui a obtenu l'AMM le 14 mai 2020 dans cette indication.

Les spécialités APREXEVO sont disponibles sous quatre dosages : 150 mg/5 mg, 150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg et 300 mg/10 mg. Elles ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 75 mg d'irbésartan dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec de l'amlodipine.

Une autre association fixe d'un ARA II et d'un inhibiteur calcique est à ce jour disponible en tant que traitement de substitution dans l'hypertension artérielle contrôlée : TWYNSTA (telmisartan + amlodipine), autorisé depuis 2010.

A noter que les spécialités EXFORGE, association fixe de valsartan (ARA II) et d'amlodipine, disposent d'une AMM uniquement dans le traitement additionnel de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par valsartan ou amlodipine.

Cette demande repose principalement sur les données de deux études de pharmacocinétiques dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe irbésartan/amlodipine (APREXEVO) et une prise unique de l'association libre de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« **APREXEVO est indiqué en tant que traitement de substitution pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine, administrés simultanément à la même posologie que dans l'association fixe.** »

## 03 POSOLOGIE

---

### « Posologie

**Une association fixe n'est pas adaptée pour un traitement initial.** Une titration individuelle de la dose doit avoir été réalisée pour chacune des substances actives (amlodipine et irbésartan) avant de passer à l'association à dose fixe.

La dose recommandée d'APREXEVO est d'un comprimé (pouvant varier entre 150 mg/5 mg et 300 mg/10 mg) par jour. APREXEVO peut être administré avec ou sans nourriture.

La dose maximale recommandée est d'un comprimé pelliculé d'APREXEVO 300 mg/10 mg par jour.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'APREXEVO chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite. Aucune donnée n'est disponible pour APREXEVO. Les données actuellement disponibles pour les monoproducts irbésartan et amlodipine sont décrites à la rubrique 5.1.

### Patients âgés

L'utilisation à des doses similaires est aussi bien tolérée chez les patients âgés que les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les patients âgés ; toutefois, en raison de la présence d'amlodipine, toute augmentation de la posologie doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Insuffisance hépatique

En raison de la présence d'amlodipine, APREXEVO doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2). »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 04.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de APREXEVO (irbésartan/amlodipine) sont les autres bithérapies utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes déjà contrôlés par les deux composants d'APREXEVO pris aux mêmes doses. Il s'agit ainsi des associations libres et/ou fixes d'irbésartan 150 ou 300 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg.

Il n'existe, à ce jour, aucune autre bithérapie fixe composée des deux mêmes constituants que APREXEVO.

Les spécialités des molécules libres constituant la bithérapie sont :

- APROVEL 150 et 300 mg (SANOFI AVENTIS) et ses génériques : irbésartan ;
- AMLOR 5 ou 10 mg (PFIZER) et ses génériques : amlodipine.

Ces spécialités ont un SMR important dans l'hypertension artérielle.

Les associations libres et/ou fixes de deux antihypertenseurs autres que les deux composants de APREXEVO (irbésartan / amlodipine) ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où APREXEVO est indiqué en tant que traitement de substitution dans l'hypertension artérielle essentielle. Ainsi, les spécialités TWYNSTA (telmisartan / amlodipine), autre bithérapie fixe associant un ARA II et un inhibiteur calcique indiquée dans le traitement substitutif de l'hypertension artérielle, n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de APREXEVO.

### 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'APREXEVO (irbésartan / amlodipine) sont les associations libres des deux constituants d'APREXEVO pris aux mêmes posologies.**

## 05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

A la date de rédaction de l'avis, selon les informations transmises par le laboratoire, une demande d'AMM est en cours pour les pays européens suivants : Espagne, Grèce, Luxembourg, Portugal. Une demande de prise en charge dans l'indication de l'AMM est en cours en Belgique, en Italie et en Roumanie.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 06.1 Efficacité

► La demande d'inscription de APREXEVO (irbésartan/amlodipine) en tant que traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle repose sur 3 études de pharmacocinétique, croisées, randomisées, ouvertes, à dose unique, réalisées chez des volontaires sains à jeun :

- L'étude IRBES\_C\_03838, dont l'objectif était d'évaluer l'interaction pharmacocinétique entre l'association libre irbésartan 300 mg + amlodipine 10 mg et la monothérapie de chacun des constituants pris à la même dose chez 24 sujets.
- Les études AMLIRL09221 et AMLIRL09220, dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre les associations fixes d'irbésartan 150 mg ou 300 mg et d'amlodipine 10 mg et l'association libre des deux constituants pris aux mêmes posologies chez respectivement 36 et 37 sujets.

Dans ces deux études, la bioéquivalence entre les associations fixes APREXEVO 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg et l'association libre de ses deux constituants à la même dose a été démontrée.

► La bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre n'a pas été étudiée pour les autres dosages d'APREXEVO (150 mg/5 mg et 300 mg/5 mg), elle a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence avec les plus fortes doses d'amlodipine.

► Aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité des associations fixes APREXEVO n'est à ce jour disponible.

### 06.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études fournies par le laboratoire.

### 06.3 Tolérance

#### 6.3.1 Données issues des études de phase I

Dans l'étude d'interaction IRBES C 03838 : 7 des 24 sujets (29%) ayant reçu au moins une dose de chaque traitement (amlodipine 10 mg et/ou irbésartan 300 mg) ont rapporté un événement indésirable (EI) : 3 patients une rhinopharyngite/rhinorrhée, 1 patients une amygdalite et 3 patients des céphalées. Aucun n'a été jugé comme lié au traitement.

Dans l'étude AMLIRL09220 : 8 des 35 sujets (22%) ayant reçu une dose de l'association fixe ou libre d'irbésartan 300 mg et d'amlodipine 10 mg ont rapporté au moins un EI. Cinq sujets (14%) ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Aucun EI n'a été rapporté chez  $\geq 2$  patients.

Dans l'étude AMLIRL09221 : 13 des 34 sujets (36%) ayant reçu une dose de l'association fixe ou libre d'irbésartan 150 mg et d'amlodipine 10 mg ont rapporté au moins un EI. Dix sujets (28%) ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Les EI liés au traitement les plus fréquents ( $\geq 2$  patients) ont été : des céphalées (5 patients) et une somnolence (4 patients).

Aucun événement indésirable grave, aucun décès et aucun arrêt prématuré en raison d'un EI n'a été rapporté au cours de ces trois études de pharmacocinétique.

### 6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Aucun risque identifié important ou potentiel ni aucune information manquante n'est intégré dans le dernier PGR européen (février 2020) d'APREXEVO pour l'association fixe d'irbésartan et d'amlodipine.

### 6.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PBREER couvrant la période du 3 avril 2017 au 2 avril 2018. L'exposition à l'irbésartan/amlodipine a été estimée à 89 559 patients-année au cours de l'année 2017.

Au cours de la période du PBREER, 4 signaux de tolérance ont été évalués avec l'irbésartan :

- 3 signaux classés comme risques importants identifiés : « thrombocytopénie incluant purpura thrombocytopénique » (approuvé par le PRAC), « photosensibilité » et « psoriasis » ;
- 1 signal classé comme risque important potentiel : « réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique » ;
- 3 signaux toujours en cours d'évaluation : « alopécie », « dépression incluant suicide » et « interaction médicamenteuse entre l'amlodipine et la rifampicine conduisant à une réduction de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine », à la demande du PRAC.

L'information de référence du laboratoire a été mise à jour pour inclure :

- une précaution d'emploi lors de l'utilisation de l'association fixe chez les patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis ;
- les effets indésirables « thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique) », « psoriasis (et exacerbation du psoriasis) », « réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique » et « photosensibilité ». Ces effets indésirables, exceptés le psoriasis et le purpura thrombocytopénique, sont mentionnés dans le RCP d'APREXEVO.

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes issus du PBREER pour l'association fixe irbésartan/ amlodipine sont :

- Risques importants identifiés :
  - Réactions sévères d'hypersensibilité (angioedème, réactions anaphylactiques) ;
  - Hépatite aigüe ;
  - Infarctus du myocarde/arythmie ventriculaire/fibrillation auriculaire (lié à l'amlodipine) ;
  - Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aigüe) (lié à l'irbesartan) ;
  - Pancréatite aigüe (lié à l'amlodipine) ;
  - Hypotension, hyperkaliémie et dysfonction rénale consécutifs au double blocage du SRAA (interaction avec l'aliskiren et les IEC, en particulier chez les patients ayant une néphropathie diabétique) (lié à l'irbesartan) ;
  - Hyperkaliémie sévère (lié à l'irbesartan) ;
  - Hypotension sévère ;
  - Fœtotoxicité (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse) (lié à l'irbesartan) ;
- Risques potentiels importants : surdosage avec amlodipine (hypotension avec choc potentiellement fatal).
- Informations manquantes : Utilisation dans la population pédiatrique / adolescente et pendant l'allaitement.

## 6.3.4 Données issues du RCP

### ► Effets indésirables

#### Irbésartan et amlodipine

« Dans les essais cliniques comparant l'association à dose fixe d'irbésartan-amlodipine à l'irbésartan ou à l'amlodipine en monothérapie, les types et incidences des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) et pouvant être liés au traitement étudié étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques antérieurs portant sur la monothérapie et dans les déclarations post-commercialisation. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'œdème périphérique, principalement associé à l'amlodipine. »

En novembre 2019, l'ANSM<sup>1</sup> a émis un point d'information sur le risque d'angioedème bradykinique sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ARA II ou gliptines. Elle rappelle aux professionnels de santé et aux patients les signes évocateurs de ce type d'angioedème lors de la prise de ces médicaments.

### ► Fertilité, grossesse et allaitement

#### Grossesse

##### Irbésartan et amlodipine

« Il existe des données limitées sur l'utilisation d'APREXEVO chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec APREXEVO n'a été réalisée.

**Comme pour l'irbésartan, l'utilisation d'APREXEVO n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation d'APREXEVO est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. »**

#### Allaitement

##### Irbésartan et amlodipine

« Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation d'APREXEVO pendant l'allaitement. Comme pour l'irbésartan et l'amlodipine (voir détails ci-dessous), une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. »

#### Fertilité

##### Irbésartan et amlodipine

« Aucune étude de toxicité sur la fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec APREXEVO. »

En octobre 2017, l'ANSM<sup>2</sup> a rappelé dans un point d'information que les IEC et les ARA II sont contre-indiqués aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse et déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre. L'exposition aux IEC et ARA II en cours de grossesse peut avoir des conséquences graves, voire fatales, pour le fœtus ou le nouveau-né :

- « L'exposition à un IEC ou un ARA II au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse peut entraîner une toxicité fœtale et néonatale pouvant être fatale. Il s'agit notamment d'une atteinte de la fonction rénale avec diminution du liquide amniotique (oligoamnios voire anamnios) pouvant être associée à un retard d'ossification de la voûte du crâne, et entraîner une mort foetale in utero. À la naissance, le nouveau-né peut développer une insuffisance rénale irréversible, une hypotension, une hyperkaliémie.
- En cas d'exposition à un IEC ou un ARA II au cours du 1<sup>er</sup> trimestre : une étude publiée en 2006<sup>3</sup> a montré une augmentation des malformations congénitales, en particulier cardiaques. Ces

<sup>1</sup> ANSM. Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines - Point d'Information. 12/11/2019

<sup>2</sup> ANSM. Rappel - IEC / ARA II et grossesse : ne jamais utiliser au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre - Point d'information Rappel - IEC / ARA II et grossesse : ne jamais utiliser au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre - Point d'information. 18/10/2017.

<sup>3</sup> Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N. Engl. J. Med. 2006, 354:2243-51.



données n'ont pas été confirmées depuis mais par précaution, il a été décidé de déconseiller leur utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse. »  
L'ANSM a également émis dans son point d'information des recommandations pour les professionnels de santé et les patients.

## 06.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge antihypertensive vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires (décès, AVC, IDM et démence) et rénales de l'HTA (insuffisance rénale terminale).

Selon les recommandations de la HAS / SFHTA de 2016<sup>4,5</sup>, la prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Un traitement médicamenteux est débuté d'emblée :

- en cas d'HTA de grade 2,
- en cas d'HTA de grade 1, chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé soit, ayant également une atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une maladie associée aggravant le risque cardio-vasculaire (diabète, insuffisance rénale chronique) et/ou une estimation du RCV global > 20 % à 10 ans.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer en première intention une monothérapie par :

- diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), ou diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- inhibiteurs calciques,
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II,
- bêtabloquants uniquement en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée, il est recommandé d'instaurer une bithérapie en deuxième intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées.

Une évaluation régulière de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et au traitement médicamenteux est nécessaire. Celle-ci sera favorisée par l'utilisation d'associations fixes une fois l'association efficace établie.

Les recommandations de l'ESC de 2018<sup>6</sup> préconisent un traitement d'emblée par une bithérapie, de préférence fixe, dans les cas sévères (HTA de grade 2 ou HTA de grade 1 avec un risque cardiovasculaire élevé). Une monothérapie est réservée en première intention aux patients présentant une hypertension de grade 1, à faible risque cardiovasculaire, et aux patients âgés d'au moins 80 ans.

La Commission rappelle que les seuils définissant les grades de l'HTA sont consensuels mais n'ont pas été fondés sur des données probantes.

---

<sup>4</sup> HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Rapport d'élaboration. Septembre 2016

<sup>5</sup> HAS/SFHTA. Note de cadrage. Fiche mémo. HTA essentielle : prise en charge des patients adultes. Juillet 2015

<sup>6</sup> Mancia G, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018

### **Place d'APREXEVO dans la stratégie thérapeutique :**

**Les spécialités APREXEVO, associations fixes d'irbésartan (150 ou 300 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), sont des traitements de substitution chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies que dans l'association fixe.**

**Compte tenu des dosages disponibles et dans la mesure où il s'agit d'associations fixes avec de l'amlodipine, les spécialités APREXEVO ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant uniquement 75 mg d'irbésartan pour le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte.**

## **08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **08.1 Service Médical Rendu**

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités APREXEVO (irbésartan/amlodipine) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association irbésartan/amlodipine est important. La bioéquivalence entre les associations fixes APREXEVO 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg et l'association libre de ses deux constituants à la même dose a été démontrée. Il n'existe toutefois à ce jour aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité des associations fixes APREXEVO.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (prise concomitante de chacun des principes actifs).
- ▶ Les spécialités APREXEVO, associations fixes d'irbésartan (150 ou 300 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), sont des traitements de substitution chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies que dans l'association fixe.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par l'hypertension artérielle essentielle,
  - de sa forte prévalence, mais du faible nombre de patients relevant d'un traitement par cette association fixe,
  - du besoin médical partiellement couvert par les traitements existants, à savoir les associations libres d'irbésartan et d'amlodipine aux mêmes dosages,
  - de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...),
- APREXEVO (irbésartan/amlodipine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertension artérielle essentielle.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APREXEVO (irbésartan/amlodipine) est important dans le traitement de l'hypertension artérielle comme traitement de substitution chez les patients adultes déjà contrôlés par irbésartan et amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies.**

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 %**

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**APREVEXO, association fixe d'irbésartan et d'amlodipine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.**

## 08.3 Population cible

La population cible des spécialités APREXEVO (irbésartan/amlodipine) correspond aux patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, qui sont déjà contrôlés par irbésartan (150 ou 300 mg) et amlodipine (5 ou 10 mg), administrés simultanément à la même posologie que dans l'association fixe.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge de l'hypertension artérielle est stable, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle est estimée à partir du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association libre d'irbésartan 150 ou 300 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg<sup>7</sup>.

Ainsi, selon les données de remboursement en ville du DCIR de 2019, le nombre de patients ayant eu au moins une de ces associations libres a été de 95 645.

Il est rappelé que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées, et que l'ensemble des patients avec une de ces associations libres n'est pas nécessairement atteints d'hypertension artérielle étant donné la multiplicité des indications des molécules libres.

Parmi ces patients, la fraction des patients qui sont déjà contrôlés par les deux molécules prises simultanément (indication de l'AMM), et donc susceptibles de recevoir l'association fixe APREXEVO, ne peut être identifiée dans la base de données de l'Assurance Maladie.

**En conclusion, la population cible d'APREXEVO (150 mg/5 mg, 150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg et 300 mg/10 mg) est difficilement quantifiable mais peut être estimée à un maximum de 95 700 patients.**

## 09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnements**

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

---

<sup>7</sup> Les co-délivrances prises en compte ont été les associations libres d'irbésartan (code ATC : C09CA04, en ne gardant que les dosages 150 mg et 300 mg) + amlodipine (code ATC : C08CA01, en ne gardant que la forme orale) durant l'année 2019.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 21 octobre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>APREXEVO 150 mg/5 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 (CIP : 34009 302 076 5 9) Boite de 90 (CIP : 34009 302 076 6 6) <u>APREXEVO 150 mg/10 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 (CIP : 34009 302 076 7 3) Boite de 90 (CIP : 34009 302 076 8 0) <u>APREXEVO 300 mg/5 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 (CIP : 34009 302 076 9 7) Boite de 90 (CIP : 34009 302 077 0 3) <u>APREXEVO 300 mg/10 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 (CIP : 34009 302 077 1 0) Boite de 90 (CIP : 34009 302 077 2 7)
<b>Demandeur</b>	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure décentralisée) : 14 mai 2020
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	C            Système cardiovasculaire C09        Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09D      Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II en association C09DB    Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques C09DB05   Irbésartan et amlodipine