

L'essai VALUE vient compléter le profil cardioprotecteur à long terme de Diovan[®]

Paris 14 juin 2004. Novartis vient d'annoncer aujourd'hui, lors du congrès de la Société Européenne contre l'Hypertension, les résultats de VALUE (**V**alsartan **A**ntihypertensive **L**ong-term **U**se **E**valuation **T**rial), publiés simultanément en ligne dans *The Lancet*. Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double aveugle contre produit actif conduite auprès de 934 centres cliniques dans 31 pays. VALUE a comparé un traitement à base de Diovan[®] (valsartan) et un traitement à base d'amlodipine chez 15 245 patients hypertendus à haut risque de complications cardiovasculaires en raison de pathologies associées ou de facteurs de risque tels qu'un diabète, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou une maladie coronarienne. L'étude était conçue de manière à vérifier, pour un même niveau de contrôle de la pression artérielle, si un traitement à base de Diovan serait plus efficace qu'un traitement à base d'amlodipine pour réduire la morbidité et la mortalité cardiaques chez ces patients à haut risque.

L'essai VALUE vient compléter le profil cardioprotecteur à long terme de Diovan et laisse entrevoir des effets bénéfiques potentiels de Diovan pour réduire l'incidence des nouveaux cas de diabète chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire.

L'étude souligne la nécessité d'une réduction énergique de la pression artérielle ainsi que de l'utilisation de médicaments protecteurs du système cardiaque et du métabolisme chez cette population de patients. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes pour l'incidence de la morbidité et de la mortalité cardiaques, critère principal de l'étude, (10,6% [n=810] dans le groupe Diovan vs 10,4% [n=789] dans le groupe amlodipine : p = 0,49), pas de différence statistiquement significative pour les décès par infarctus du myocarde (0,86% [n=66] vs 0,84% [n=64]), respectivement : p= 0,81) et pas de différence statistiquement significative pour la mortalité globale (11,0% [n=841] vs. 10,8%, [n=818]; p= 0,45). Les deux traitements ont réduit efficacement la pression artérielle. Malgré des différences non voulues de pression artérielle, surtout au début de l'étude, en faveur du traitement à base d'amlodipine, le critère principal combinant la morbidité et la mortalité cardiaques ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Toutefois, ces différences non voulues rendent difficiles l'interprétation des critères secondaires.

Le traitement par Diovan était associé à une réduction de 23% du diabète de novo par rapport au traitement par amlodipine (13,1% [n=690] vs 16,4% [n=845] : p < 0,001). Selon Stevo Julius, MS, ScD, investigateur principal de VALUE et Professeur de Médecine Interne et Physiologie, spécialiste de l'hypertension «Frederick G.L. Huetwell», Université du Michigan, Ann Arbor « Sachant que les traitements de l'hypertension étudiés dans les précédents essais cliniques peuvent augmenter le risque de diabète et que l'amlodipine n'influence pas le métabolisme du glucose, cette observation dans VALUE est particulièrement importante, à un moment où la prévalence du diabète continue d'augmenter dans tous les pays développés ».

Dans VALUE, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive était de 4,6% [n=354] dans le groupe Diovan vs 5,3% [n=400] dans le groupe amlodipine (p =0,12, non significatif). Les taux d'AVC étaient de 4,2% [n=322] vs 3,7% [n=281], respectivement, dans les groupes Diovan et amlodipine (p = 0,08, non significatif). Le taux d'infarctus du myocarde était de 4,8% [n=369] dans le groupe Diovan vs 4,1% [n= 313] dans le groupe amlodipine (p = 0,02). Les deux traitements ont été bien tolérés, même si les arrêts prématurés du traitement pour cause d'événement indésirable étaient plus fréquents dans le groupe amlodipine (14,5%) que dans le groupe Diovan (13,4%) (p =0,045, différence significative).

Bien que l'essai VALUE ait démontré un meilleur contrôle de la pression artérielle, comparé à certaines autres études à grande échelle, 40% de ces patients à haut risque n'ont pas atteint l'objectif prédéfini de pression artérielle (moins de 140/90 mm Hg). Cela souligne la nécessité d'augmentations plus précoces et plus énergiques de doses, ainsi que de traitements adjuvants par des associations médicamenteuses à l'efficacité prouvée pouvant amener les patients à haut risque cardiovasculaire à cet objectif et les protéger des accidents cardiovasculaires.

Selon Joerg Reinhardt, Directeur du Développement de Novartis Pharma AG : « L'essai VALUE, s'ajoutant à Val-HeFT et VALIANT confirme le bénéfice clinique de Diovan chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Le résultat nouveau selon lequel Diovan serait associé à une réduction des diabètes de novo dans une population à haut risque est très intéressant. Les implications cliniques et bénéfiques à long terme de ce résultat sont étudiés dans l'essai en cours NAVIGATOR, qui a terminé son recrutement et dont les résultats devraient être connus, en 2008 ».

A propos de VALUE

Les patients de l'essai VALUE sont des hommes et des femmes de 50 ans et plus présentant une hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou maladies cardiovasculaires. L'âge moyen des patients était de 67,2 ans. Les maladies et facteurs de risques coexistants, au début de l'étude, étaient les suivants : maladie coronarienne (45,8% de patients), diabète de type 2 (31,7%) et antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire (19,8%).

Les patients de VALUE étaient, dans leur immense majorité (92,3%), déjà sous traitement antihypertenseur avant le début de l'étude. Les patients ont reçu une fois par jour, après randomisation, 80 mg de Diovan ou 5 mg d'amlodipine, sans période de sevrage thérapeutique. La pression artérielle à atteindre était de <140/90 mm Hg. Dans les deux groupes, si un contrôle supplémentaire était nécessaire, les patients pouvaient passer à 160 mg de Diovan (dose maximale conseillée au début de l'étude) ou à la dose maximale d'amlodipine (10 mg), en fonction de leur pression artérielle. Si l'objectif n'était toujours pas atteint, de l'hydrochlorothiazide était ajouté, d'abord à la dose de 12,5 mg, puis de 25 mg. S'il fallait encore réduire la pression artérielle, le médecin était libre d'ajouter d'autres types d'antihypertenseurs, à l'exception des antagonistes calciques, des ARA, ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de certains types de maladie rénale étaient autorisés à prendre des IEC pendant l'étude. Les doses des produits pouvaient être augmentées plus rapidement, la situation étant laissée à l'appréciation du médecin.

Les patients du groupe Diovan ont présenté deux fois moins souvent (15% vs 33%) l'événement indésirable le plus fréquent, à savoir l'oedème des membres inférieurs. Par ailleurs, les vertiges et les céphalées étaient plus fréquents dans le groupe Diovan que dans le groupe amlodipine.

A propos de l'hypertension

L'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique affectant un milliard de personnes, soit un sixième de la population mondiale. Malgré l'existence de traitements efficaces, l'hypertension est mal contrôlée chez près de 70% des sujets concernés. Une hypertension mal contrôlée entraîne des pathologies mettant en jeu le pronostic vital, comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et autres événements potentiellement fatals.

Novartis est fortement engagé dans le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle et de maladies cardiaques, par une recherche d'envergure mondiale et des initiatives de santé publique sans précédent. Le programme d'essai clinique sur Diovan est l'un des plus ambitieux du monde en recherche cardiovasculaire, avec près de 50 000 patients étudiés, dont plus de 9500 diabétiques. Outre VALUE, les essais sur Diovan récemment terminés sont VALIANT (chez des patients après un infarctus du myocarde) et Val-HeFT (chez des patients insuffisants cardiaques). Les études en cours sont NAVIGATOR, chez des patients pré-diabétiques à haut risque de maladie cardiovasculaire, et Val-MARC, qui étudie les effets de Diovan sur la protéine C-réactive, marqueur inflammatoire dans les maladies cardiaques.

Diovan est l'antihypertenseur dont la croissance est la plus rapide sur le marché aujourd'hui, il est commercialisé dans plus de 80 pays pour le traitement de l'hypertension. Diovan est également disponible dans 56 pays pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. En se basant sur les résultats de VALIANT, Novartis a déposé des demandes d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires dans de nombreux pays, pour une nouvelle indication de Diovan (« utilisation chez les patients à risque ayant survécu à un infarctus du myocarde »). Outre de puissantes réductions (à deux chiffres) de la pression artérielle et une meilleure tolérance et observance thérapeutique, Diovan a fait preuve d'effets cardioprotecteurs au-delà d'une simple réduction de la pression artérielle

Ce communiqué fait part de prévisions impliquant des risques connus et inconnus, des incertitudes ainsi que d'autres facteurs qui pourraient rendre les résultats réels matériellement différents des résultats futurs, des performances ou des réalisations annoncées ou impliquées dans de telles déclarations. Certains risques associés à ces déclarations sont résumés dans la version anglaise de ce communiqué, ainsi que dans le formulaire 20-F de Novartis AG le plus récent - formulaire soumis à la commission américaine des titres et des changes (US Securities and Exchange Commission). Le lecteur est invité à lire attentivement ces résumés.

Novartis SA (NYSE: NVS) est un leader mondial dans le domaine des produits pharmaceutiques et de consumer health. En 2003, le Groupe Novartis a réalisé un chiffre d'affaires de USD 24,9 milliards et un résultat net de USD 5,0 milliards. Le Groupe a investi environ USD 3,8 milliards dans la R&D. Basé à Bâle, en Suisse, le Groupe Novartis emploie quelque 78 500 personnes et déploie ses activités dans plus de 140 pays à travers le monde. De plus amples informations sont disponibles sous <http://www.novartis.com>.

###