

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****RASILEZ HCT** (aliskiren/hydrochlorothiazide), inhibiteur de la rénine/diurétique**Avis défavorable au maintien du remboursement chez les patients :**

- hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II)
- ayant une pression artérielle insuffisamment contrôlée par hydrochlorothiazide en monothérapie.

**Intérêt clinique modéré chez les patients dont la pression artérielle est :**

- insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie
- suffisamment contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose que dans RASILEZ HCT.

**L'essentiel**

- ▶ RASILEZ HCT a l'AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Il a l'AMM en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose que dans l'association.
- ▶ C'est un antihypertenseur qui doit être réservé en dernière intention pour les patients qui ne sont contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs (seules ou associées) ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité et qui ne sont pas traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II).
- ▶ Il ne doit pas être utilisé en cas de double blocage du système rénine-angiotensine, ni chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ( $DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

**Stratégie thérapeutique**

- Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.
- Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès imputables à l'hypertension artérielle. Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée. Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces cinq classes d'antihypertenseurs.
- Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisés : vasodilatateurs artériels, alpha-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
  - RASILEZ HCT est un médicament de dernière intention qui ne peut être utilisé qu'après échec des cinq autres classes d'antihypertenseurs utilisées seules ou en association entre elles et chez des patients non traités par un autre inhibiteur du SRAA (ARA II ou IEC).Il peut être utilisé, dans le cadre de cette stratégie, en substitution chez des patients dont la pression artérielle est contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose et chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie
  - Chez les autres patients, il n'a pas de place.

## Données cliniques

- L'étude ALTITUDE a comparé l'aliskiren au placebo, tous deux en association à un traitement standard comprenant un IEC ou un ARA II, chez des diabétiques de type II ayant une atteinte rénale. Le critère principal de jugement était combiné, associant décès d'origine cardiovasculaire, mort subite ressuscitée, IDM ou AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois.  
Cette étude a été arrêtée à la deuxième analyse intermédiaire, en raison d'un excès, dans le groupe aliskiren par rapport au groupe placebo :
  - d'événements composant le critère principal : 748 patients (17,5 %) *versus* 686 (16 %) ;
  - d'AVC : 144 patients (13,4 %) *versus* 113 (12,6 %) ;
  - d'effets indésirables : hyperkaliémies, hypotensions et atteintes rénales.
- L'étude ASTRONAUT a comparé l'aliskiren au placebo, tous deux associés au traitement standard, chez 1 615 patients hémodynamiquement stables hospitalisés pour insuffisance cardiaque (indication hors AMM).  
Après un suivi de 12 mois, le critère principal de jugement combiné, associant décès cardiovasculaire et réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, n'a pas été différent entre aliskiren et placebo : 283 (35 %) *versus* 301 (37,3 %), (p = non significatif).
- Ces études montrent une absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables de l'aliskiren par rapport au placebo, chez une majorité des patients traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- De plus, compte tenu de leur durée (4 à 8 semaines), les études qui ont évalué l'efficacité de l'aliskiren en association à l'HCT et/ou au valsartan ou à l'amlodipine, en termes de réduction de la pression artérielle par rapport à d'autres comparateurs actifs (amlodipine, ramipril, valsartan, utilisés seuls ou en association) ne permettent pas de fournir des données rassurantes chez patients non contrôlés malgré l'utilisation des cinq classes précitées, utilisées seules ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (IEC ou ARA II).
- Enfin l'efficacité de l'association aliskiren + HCT (RASILEZ HCT) en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée à ce jour.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par RASILEZ HCT est insuffisant :
  - chez les patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II), y compris chez les patients diabétiques ou avec atteinte rénale.
  - chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.Dans ces populations, avis défavorable au maintien du remboursement et à la prise en charge à l'hôpital.
- Le service médical rendu\* par RASILEZ HCT est modéré :
  - chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie.
  - chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose que dans RASILEZ HCT.Dans ces populations, avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

