

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
14 décembre 2016

Date d'examen par la Commission : 7 décembre 2016

aliskiren**RASILEZ 150 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 399 008 4 1)

RASILEZ 300 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 399 009 0 2)

aliskiren/hydrochlorothiazide**RASILEZ HCT 150/12,5 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 392 151 6 7)

RASILEZ HCT 150/25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 392 152 2 8)

RASILEZ HCT 300/12,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 392 153 9 6)

RASILEZ HCT 300/25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 392 154 5 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | C09XA02 (inhibiteur de la rénine) C09XA52 (inhibiteur de la rénine en association) |
| Motif de l'examen | Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | <u>RASILEZ et RASILEZ HCT</u> « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. » <u>RASILEZ HCT</u> « Rasilez HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Rasilez HCT est indiqué 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. » |

| | |
|--|---|
| SMR | Le service médical rendu par les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. |
| ISP | <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hypertension artérielle, qui peut, par ses complications, être grave, - l'importance de la population concernée, - du besoin couvert par l'utilisation des 5 autres classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, sartans, bêtabloquants et inhibiteurs calciques), dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes, - de l'absence d'impact démontré de l'aliskiren sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie quel que soit le profil des patients étudiés, - du profil de tolérance de l'aliskiren, <p>un impact négatif de l'aliskiren seul ou en association sur la santé publique ne peut pas être exclu.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | En conséquence, les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | <p>Dates initiales : 22/08/2007 (RASILEZ) 16/01/2009 (RASILEZ HCT)</p> <p>Les AMM de RASILEZ et RASILEZ HCT sont associées à un PGR (cf. paragraphe 9.2.4.).</p> <p>Des procédures sont actuellement en cours dans le cadre de l'AMM : demandes de variations concernant :</p> <ul style="list-style-type: none">• la mise à jour du PGR (version 12.1)• la soumission du rapport d'étude pédiatrique et la mise à jour du RCP• la soumission du rapport d'une étude non interventionnelle ("A multi-database cohort study to assess the incidence rates of colorectal hyperplasia among hypertensive patients"). |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classification ATC | 2013 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09X Autre modificateur du système rénine angiotensine C09XA Inhibiteurs de la rénine C09XA02 Aliskiren C09XA52 Aliskiren et hydrochlorothiazide |

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence a rendu, en date du 6 février 2008, un avis favorable à l'inscription de RASILEZ (aliskiren). Cet avis reposait sur des études versus placebo ou comparateur actif démontrant l'efficacité de l'aliskiren en monothérapie ou en association à l'hydrochlorothiazide sur la pression artérielle. Aucune donnée de morbi-mortalité n'était alors disponible. La Commission avait conclu à un SMR important et une ASMR V dans le cadre du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle.

En date du 6 février 2013, considérant les données cliniques et notamment l'étude ALTITUDE, première étude qui a évalué l'intérêt de RASILEZ en termes de morbi-mortalité chez des patients diabétiques de type II avec une atteinte rénale, la Commission de la transparence avait souhaité réévaluer son service médical rendu. Dans cette réévaluation, compte tenu des résultats de cette étude et du fait qu'elle a dû être arrêtée prématurément en raison d'un excès d'événements cardiovasculaires (en particulier AVC non fatals et décès d'origine cardiovasculaire) et d'une incidence plus élevée de complications rénales, d'hyperkaliémies, d'hypotension, observés dans le groupe aliskiren associé à un inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II) par rapport au groupe placebo, la Commission avait conclu à un service médical rendu insuffisant chez les patients hypertendus traités par ce type d'association et un faible chez les autres patients.

En date du 4 décembre 2013, lors du renouvellement d'inscription de RASILEZ, sur la base des nouvelles données disponibles et notamment la confirmation de l'absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire dans l'étude ASTRONAUT associée à une augmentation du risque

d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) de l'aliskiren, par rapport au placebo, chez des patients traités majoritairement par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude), la Commission a conclu que le service médical rendu par RASILEZ (aliskiren) restait insuffisant chez les patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II) et était modéré chez les autres patients, c'est à dire chez les 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).

A cette date, la Commission de la transparence a également réévalué le service médical rendu de la spécialité RASILEZ HCT (association fixe d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide). Sur ces bases la commission a conclu à un SMR :

- 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,
- insuffisant chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
- modéré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie,
- modéré 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.

Considérant les données cliniques récentes, mentionnant en particulier les résultats négatifs d'une troisième étude de morbi-mortalité ATMOSPHERE, des signaux de tolérance (hyponatrémie, dyspnée) analysés par le PRAC en 2016 pour l'aliskiren et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu et la population cible des spécialités RASILEZ (aliskiren) et RASILEZ HCT (association fixe d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

RASILEZ

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. »

RASILEZ HCT

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Rasilez HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Rasilez HCT est indiqué 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. ».

04 POSOLOGIE

CF. RCP

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire. Elle se définit comme une élévation de la pression artérielle (PA), en référence à des seuils de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) établis par les experts internationaux. Les valeurs actuellement acceptées pour définir une HTA sont une PAS > 140 mmHg et/ou une PAD > 90 mmHg mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois).

L'hypertension artérielle essentielle est une maladie qui peut être grave, par ses complications et, dans ce cas, engager le pronostic vital. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA serait responsable de 18% des décès dans les pays riches en 2004 (2^{ème} facteur de risque (FDR) responsable de décès après le tabac) et de 45% des décès d'origine cardiovasculaire. Les décès cardiovasculaires représentaient 30% de l'ensemble des décès en France en 2008.

L'HTA n'est qu'un des FDR d'événement cardiovasculaire. La prise en charge globale du patient hypertendu repose sur le contrôle de la pression artérielle et la gestion des FDR-cardiovasculaires associés, avec en particulier la mise en place de stratégies non-pharmacologiques (ex : mesures hygiéno-diététiques) chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel. Si nécessaire, un traitement médicamenteux est intégré dans cette prise en charge globale.

En 2016, 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 démontré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes dans des essais cliniques. 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 5 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, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Tous ces médicaments sont utilisables sous la forme de multiples spécialités, en mono ou multithérapie, pris seuls ou en association (libre ou fixe).

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). 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). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

⁴ 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

Les comparateurs de l'aliskiren sont les médicaments qui peuvent être proposés en dernière intention aux patients hypertendus non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs (seules ou associées) ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (diurétiques, sartans, IEC, bêtabloquants et inhibiteurs calciques). Dans ce contexte, leur utilisation doit être réservée aux rares patients en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | SMR | Prise en charge Oui/non |
|---|---|-----------|----------------------------|
| Alpha bloquants | | | |
| ALPRESS (prazosine) <i>Pfizer</i> | Hypertension artérielle | Important | Oui |
| EUPRESSYL/ MEDIATENSYL Urapidil <i>Takeda</i> | Hypertension artérielle | Important | Oui |
| Action centrale | | | |
| ALDOMET (méthyldopa sesquihydraté) <i>HAC Pharma</i> | Hypertension artérielle modérée à sévère | Important | Oui |
| CATAPRESSAN (Clonidine) <i>Boehringer Ingelheim</i> | Hypertension artérielle | Important | Oui |
| HYPERIUM (Criménidine) <i>Servier</i> | Hypertension artérielle | Modéré | Oui |
| PHYSIOTENS (moxonidine) <i>Mylan</i> | Hypertension artérielle | Modéré | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge à l'étranger :

| Pays | Rasilez® | Rasilez HCT® |
|-------------|----------|-------------------|
| Allemagne | Oui | Oui |
| Autriche | Oui | Oui |
| Belgique | Oui | Oui |
| Bulgarie | Non | Non |
| Chypre | Non | Non |
| Danemark | Non | Non |
| Espagne | Oui | Oui |
| Finlande | Non | Non |
| Grèce | Oui | Oui |
| Hongrie | Non | Non |
| Irlande | Oui | Non |
| Italie | Oui | Non |
| Luxembourg | Oui | Oui |
| Malte | Non | Non |
| Norvège | Oui | Non commercialisé |
| Pays Bas | Oui | Oui |
| Pologne | Non | Non |
| Portugal | Oui | Oui |
| Roumanie | Non | Non |
| Royaume-Uni | Oui | Non commercialisé |
| Slovaquie | Oui | Oui |
| Slovénie | Non | Non |
| Suède | Non | Non |
| Suisse | Oui | Oui |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 RASILEZ

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (Inscription) | 06/02/2008 |
| Indication | Traitement de l'hypertension artérielle essentielle (HTA) |
| SMR | Important |
| ASMR | RASILEZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle. Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile. |

| | |
|---|---|
| Date de l'avis (Réévaluation) | 06/02/2013 |
| Indication | Traitement de l'hypertension artérielle essentielle (HTA) |
| SMR | Compte tenu des résultats de l'étude ALTITUDE, le service médical rendu par l'aliskiren chez les patients hypertendus traités par une association contenant |

| | |
|-------------|---|
| | déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II), y compris chez les patients diabétiques ou avec atteinte rénale, est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale. |
| | Afin de ne pas priver les autres patients qui en auraient potentiellement besoin (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), tenant compte des recommandations et des contre-indications de l'AMM, la Commission de la transparence estime que le service médical rendu de RASILEZ est faible chez ces patients et ce, dans l'attente de nouvelles données cliniques spécifiques plus rassurantes chez ces patients. |
| ASMR | RASILEZ n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle des patients non contrôlés malgré l'utilisation des cinq classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants- utilisées seules ou en association entre elles) et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (IEC ou ARA II). |

| | |
|---|--|
| Date de l'avis (Renouvellement d'inscription) | 04/12/2013 |
| Indication | Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes |
| SMR | Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RASILEZ (aliskiren) : - reste 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, - modéré chez les autres patients, c'est à dire chez les patients non contrôlés par les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) utilisés seuls ou associations et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (IEC ou ARA II). |

08.2 RASILEZ HCT

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (Inscription) | 27/05/2009 |
| Indication | Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. RASILEZ HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. RASILEZ HCT est indiqué 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. |
| SMR | Important |
| ASMR | Les spécialités RASILEZ HCT 150 mg/12,5 mg, 150 mg/ 25 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg / 25 mg associations fixes d'aliskiren 150 ou 300 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg n'apportent pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément. |

| | |
|---|---|
| Date de l'avis (Réévaluation) | 04/12/2013 |
| Indication | Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. RASILEZ HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. RASILEZ HCT est indiqué 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. |

SMR

La Commission considère que le SMR de 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,
- insuffisant chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
- modéré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie ou en traitement de substitution 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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette réévaluation, un rappel des études précédemment disponibles et déjà analysées par la Commission est présenté.

Les nouvelles études suivantes, déposées par le laboratoire, seront également développées :

- L'étude APOLLO⁵, dont l'objectif était de déterminer l'intérêt de la réduction de la pression artérielle d'un traitement hypertenseur (aliskiren) en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez des patients âgés (> 65 ans) en pré-HTA ou avec une HTA de stade 1 (PAS < 160 mmHg).
- L'étude ATMOSPHERE⁶, dont l'objectif était de déterminer l'intérêt d'un traitement par aliskiren seul ou en association avec l'énalapril par rapport à l'énalapril seul en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique.
- L'étude AQUARIUS⁷, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'aliskiren par rapport au placebo sur la progression de l'athérosclérose coronaire chez des patients avec maladie coronaire.

Enfin, une synthèse des dernières données de tolérance disponibles sera présentée dans le paragraphe 09.2.

09.1 Efficacité

ETUDES SUR LA PRESSION ARTERIELLE

9.1.1 Rappel des données précédemment déposées et analysées par la Commission

9.1.1.1 RASILEZ : Avis d'inscription du 06/02/2008

Pour RASILEZ (aliskiren), l'évaluation initial reposait sur des études dont l'objectif était de démontré l'efficacité de l'aliskiren versus placebo ou comparateurs actifs en termes de réduction de la pression artérielle (critère de substitution).

⁵ Teo K et al. Aliskiren alone or with other antihypertensives in the elderly with borderline and stage 1 hypertension: the APOLLO trial. *European Heart Journal* 2014;35:1743-51.

⁶ McMurray JV et al. *N Engl J Med* 2016;374:1521-32.

⁷ Nicholls SJ et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension. *JAMA* 2013;310(11):1135-44.

Au total, ces études ont permis de démontrer que : « Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, l'administration de RASILEZ 150 mg/j et 300 mg/j a entraîné des diminutions de la PAD dose-dépendantes (critère principal d'évaluation, cf. tableaux joints en annexe). Les résultats observés sur la PAS (critère secondaire) ont été cohérents avec ceux obtenus sur la PAD. »

9.1.1.2 RASILEZ : Avis de réévaluation du 06/02/2013

« En ce qui concerne l'efficacité de l'aliskiren sur des critères intermédiaires :

- Une étude (ALLAY), a montré que l'ajout d'aliskiren au losartan n'apporte pas d'amélioration supplémentaire en termes de *réduction de masse ventriculaire gauche* chez des patients hypertendus en surpoids avec une hypertrophie ventriculaire gauche. En effet, il n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de réduction de la masse ventriculaire entre aliskiren 300 mg (-4,9 g/m² ; 5,4%), losartan 100 mg (-4,8 g/m² ; 4,7%) et l'association aliskiren/losartan (-5,8 g/m² ; 6,4%) dans le groupe.
- Le maintien à long terme de l'effet antihypertenseur d'aliskiren ne peut être établi. En effet, les études pivots du dossier d'AMM et les nouvelles données disponibles (AGELESS, Gao, ATLAAS) démontrent une efficacité de l'aliskiren, seul ou en association, sur la réduction de la pression artérielle des patients hypertendus dans des études menées sur 6 semaines à 12 mois (une étude). Ainsi, si les données indiquent que l'effet antihypertenseur est maintenu à moyen terme, les données disponibles sur le maintien de l'efficacité à long terme (> 12 mois) sont limitées.
- Les données d'efficacité et de tolérance chez les sujets âgés sont limitées (une seule étude spécifique réalisée chez 900 patients âgés > 65 ans, en surpoids). » Avis CT 6/02/2013

9.1.1.3 RASILEZ : Avis de renouvellement d'inscription du 04/12/2013

« Deux études (Basile 2011⁸, Black 2010⁹) qui ont comparé respectivement l'hydrochlorothiazide (HCT) et l'aliskiren en monothérapie à l'association aliskiren/HCT en termes de réduction de la pression artérielle chez des patients hypertendus suivis pendant 4 à 12 semaines. Elles confirment la supériorité de l'association aliskiren+HCT sur l'aliskiren seul en termes de réduction de la pression artérielle.

Compte-tenu de leur durée de 4 à 12 semaines, ces études ne renseignent pas sur l'effet en morbi mortalité de l'aliskiren chez patients non contrôlés par les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbi mortalité (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants), utilisées seules ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II). »

9.1.1.4 RASILEZ HCT : Avis d'inscription du 27/05/2009

« L'efficacité et la tolérance de ces spécialités ont été évaluées dans le cadre de quatre études comparatives randomisées, contrôlées, en double aveugle (études 2204, 2309, 2332 et 2333). [---]

Dans ces études, après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée avec aliskiren en association avec l'HCTZ par rapport aux principes actifs en monothérapie.

L'efficacité de l'association aliskiren + HCTZ a été démontrée sur un critère de substitution, la réduction de la pression artérielle diastolique mais elle n'a, à ce jour, pas été démontrée sur un critère clinique de morbi mortalité. [...] ».

⁸ Basile et al. Comparison of Aliskiren/Hydrochlorothiazide Combination Therapy With Hydrochlorothiazide monotherapy in Older Patients With Stage 2 Systolic Hypertension: Results of the ACTION Study. J Clin Hypertens. 2011;13 :162-9.

⁹ Black et al. Aliskiren Alone or in Combination With Hydrochlorothiazide in Patients With the Lower Ranges of Stage 2 Hypertension: The ACQUIRE Randomized Double-Blind Study. J Clin Hypertens 2010;12:917-26 .

9.1.2 Nouvelles données disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune étude dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'aliskiren sur la pression artérielle.

ETUDES DE MORBI-MORTALITE

9.1.3 Rappel des données précédemment déposées et analysées par la Commission

9.1.3.1 Etude ALTITUDE (patients diabétiques de type II avec atteinte rénale) – avis CT 6/02/2013

« L'objectif de cette étude était de comparer aliskiren au placebo, tous deux en association à un traitement conventionnel comprenant un IEC ou un ARA II, en termes de morbi-mortalité chez des diabétiques de type II avec une atteinte rénale. Le critère principal de jugement était combiné associant décès cardiovasculaires, 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 de l'augmentation dans le groupe aliskiren :

- du nombre d'événements composant le critère principal combiné (décès cardiovasculaires, mort subite ressuscitée, IDM et AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois): 748 patients (17,5%) du groupe aliskiren versus 686 (16%) du groupe placebo : HR 1,107 [0,996 ; 1,231], NS.
- d'un excès du nombre d'AVC (critère secondaire) observés dans le groupe aliskiren : 144 patients (13,4%) du groupe aliskiren et 113 patients (12,6%) du groupe placebo, HR 1,29 [1,01 ; 1,65], $p=0,043$,
- d'un excès d'effets indésirables observés dans le groupe aliskiren : hyperkaliémies, hypotensions et atteintes rénales.

Compte tenu de ces résultats et suite à une réévaluation conduite par l'EMA, des contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et des effets indésirables ont été ajoutés dans l'AMM de RASILEZ.

Après un suivi médian de 32,9 mois :

- Le nombre d'événements composant le critère principal combiné observé a été de : 783 patients (18,3%) dans le groupe aliskiren et de 732 (17,1%) dans le groupe placebo : HR 1,08 [0,98 ; 1,20], NS.
- Des AVC (critère secondaire) ont été observés chez 147 patients (3,4%) du groupe aliskiren et 122 patients (2,8%) du groupe placebo, HR 1,22 [0,96 ; 1,55], NS,
- Des arrêts cardiaques ressuscités (critère secondaire) ont été observés chez 19 patients (0,4%) du groupe aliskiren et 8 patients (0,2%) du groupe placebo, HR 2,40 [1,05 ; 5,48], $p=0,04$. »

9.1.3.2 Etude ASTRONAUT (patients insuffisants rénaux) – avis CT 04/12/2013

« Une étude chez les insuffisants cardiaques donc hors AMM (étude ASTRONAUT¹⁰).

Cette étude randomisée en double-aveugle a comparé l'aliskiren au placebo, tous deux en association aux traitements standards, chez 1 615 patients hémodynamiquement stables, hospitalisés pour insuffisance cardiaque.

¹⁰ Gheorghiade et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA 2013 ;309 :1125-35

Après 6 mois, le critère principal combiné, décès cardiovasculaire ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a pas été différent entre aliskiren et placebo: 24,9% versus 26,5%, HR 0,92 [0,76 ; 1,12], NS. Ces résultats ont été confirmés à après 12 mois de suivi : 35% versus 37,3% ; HR 0,93 [0,79 ; 1,09], NS.

Cette étude confirme ceux de l'étude ALTITUDE (cf. avis RASILEZ du 6 février 2013) à savoir l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) chez des patients majoritairement traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude). »

9.1.4 Nouvelles données disponibles

9.1.4.1 Etude APOLLO⁵ (patients âgés avec HTA)

Cette étude randomisée en double-aveugle a comparé l'aliskiren au placebo, seuls ou en associations avec de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide, chez des patients âgés (>65 ans) avec pré-HTA ou hypertendu avec PA <160 mmHg.

Le recrutement de l'étude qui devait inclure environ 11 000 patients suivis pendant 5 ans a été arrêté prématurément à la suite des résultats de l'étude ALTITUDE impliquant la nécessité d'arrêter le traitement chez les patients avec diabète et traités simultanément par aliskiren + IEC ou sartans. Ainsi, seuls 1 759/11 000 patients (16%) ont été inclus pour un suivi médian de 6 mois.

Après 6 mois, le critère principal combiné initialement défini décès cardiovasculaire, IDM non fatal et insuffisance cardiaque (n= 25 événements au total) n'a pas été différent entre les groupes aliskiren et placebo:

- Aliskiren seul vs placebo : HR 0,82, IC 95% [0,37 ; 1,81], NS,
- Aliskiren + amlodipine ou HCTZ vs placebo : HR 0,45, IC 95% [0,19 ; 1,04], NS,
- Aliskiren + amlodipine + HCTZ vs placebo : HR 0,25, IC 95% (0,05 ; 1,18), NS.

Compte-tenu de la modification du protocole en cours d'étude, du faible nombre de patients inclus par rapport à ce qui était initialement prévu et de la courte durée de suivi, ces résultats sont difficilement interprétables.

9.1.4.2 Etude ATMOSPHERE⁶ (patients avec insuffisance cardiaque chronique)

Méthode : Etude comparative énalapril 5 à 10 mg seul versus aliskiren 300 mg seul et versus énalapril + aliskiren, randomisée en double-aveugle (1 :1 :1), réalisée chez 7 016 patients avec insuffisance cardiaque suivis pendant une durée médiane de 36,6 mois.

Critères d'inclusion : patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV et une fraction d'éjection réduite ($\leq 35\%$), avec :

- un taux de BNP ≥ 150 pg/ml (ou NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) ou respectivement ≥ 100 pg/ml et ≥ 400 pg/ml chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédent,
- sous doses stables d'IEC et bêta-bloquant à l'inclusion.

Traitements :

Enalapril 5 à 10 mg, n=2 340,
Aliskiren 300 mg, n=2 340,
Enalapril + aliskiren, n= 2 336.

Il a été déterminé qu'un échantillon de 7 041 patients devait permettre de détecter 2 318 événements.

Compte tenu des résultats de l'étude ALTITUDE, les patients avec diabète et traités simultanément par aliskiren + IEC ou sartans ont dû arrêter leur traitement et les données ont été

censurées. Ceci a concerné 665 patients (28,4%) des patients du groupe énalapril+aliskiren, 627 patients (26,8%) des patients du groupe aliskiren et 652 patients (27,9%) du groupe énalapril ; la puissance de l'étude a cependant été préservée.

Critère principal de jugement: critère combiné associant les décès cardiovasculaires ou la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association énalapril+aliskiren ou de l'aliskiren seul (ou au moins démontrer sa non-infériorité) par rapport à l'énalapril seul.

RÉSULTATS :

A l'inclusion les groupes étaient globalement comparables.

Après un suivi médian de 36,6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitements. Ainsi, des événements ont été observés chez 770 patients (32,9%) du groupe énalapril+aliskiren, 791 patients (33,8%) du groupe aliskiren et 808 patients (34,6%) du groupe énalapril :

- énalapril+aliskiren vs énalapril : HR 0,93, IC95% [0,85 ; 1,03], NS,
- aliskiren vs énalapril : HR 0,99, IC95% [0,90 ; 1,10], NS.

A noter que la non-infériorité de l'aliskiren par rapport à l'énalapril n'a pas non plus été démontrée.

Les auteurs concluent que « l'addition d'aliskiren à l'énalapril ne permet pas de réduire le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque mais induit plus d'hypotensions, de dysfonctions rénales et d'hyperkaliémies. »

ETUDE SUR LA PLAQUE D'ATHEROME : AQUARIUS⁷

Méthode: Etude comparative aliskiren 300 mg versus placebo randomisée en double-aveugle, réalisée chez 613 patients avec maladie coronaire, hypertension et deux facteurs de risque cardiovasculaire dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'aliskiren sur la progression de l'athérosclérose coronaire après 104 semaines de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes de 35 ans et plus, avec une sténose d'au moins 20% de l'artère coronaire et une sténose inférieure à 50% d'un vaisseau cible à l'échographie endo-coronaire et :

- une $125 < \text{PAS} < 139$ mmHg,
- une $\text{PAD} < 90$ mmHg,
- deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires parmi les suivants :
 - antécédent d'IDM, angioplastie, ou de syndrome coronaire aigu,
 - absence de traitement par statines dans les trois mois précédant l'inclusion,
 - taux de HDL-c < 40 mg/ml,
 - micro albuminurie,
 - diabète de type 2,
 - tabagisme actif,
 - hypertrophie ventriculaire gauche,
 - $\text{CRP} > 2$ mg/l.

Traitements :

Aliskiren 300 mg, n=305,
Placebo, n= 308.

Compte tenu des résultats de l'étude ALTITUDE, les patients avec diabète et traités simultanément par aliskiren + IEC ou sartans ont dû arrêter leur traitement. Ceci a concerné 91 patients (14,8%).

Critère principal d'évaluation : pourcentage de variation moyenne du volume athéromateux (établie

par échographie endo-coronaire) après 72 semaines de traitement par rapport à l'état initial (critère de jugement intermédiaire).

Des échographies étaient disponibles après 72 semaines que pour 458/613 patients (74,7%), sur lesquels l'analyse a porté.

Après 72 semaines, aucune différence significative sur le volume athéromateux n'a été observé entre les groupe aliskiren et placebo : -0,33%, IC 95% [-0,68 ; 0,02] versus 0,11%, IC 95% [-0,24 ; 0,45], différence -0,43%, IC 95% [-0,92 ; 0,05], NS.

Conclusion

Chez les patients avec maladie coronaire l'aliskiren n'a pas permis d'améliorer ou de ralentir la progression athéromateuse plus que le placebo.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude ATMOSPHERE

Dans cette étude une augmentation des hypotensions, des atteintes rénales et des hyperkaliémies ont été observées dans le groupe énalapril+aliskiren par rapport à l'énalapril seul :

- Hypotensions : 322 (13,8%) versus 258 (11%), p=0,005,
- Atteintes rénales : 389 (16,6%) versus 306 (13,1%), p<0,001,
- Hyperkaliémies : 351 (15%) versus 291 (12,5%), p<0,001.

9.2.2 Données issues des PSUR

Depuis la dernière soumission des données de tolérance à la Commission de la Transparence en mars 2015, un nouveau rapport périodique de tolérance (PSUR) a été soumis aux Autorités de santé, le PSUR n°11 (période du 1^{er} octobre 2014 au 30 septembre 2015), suivi d'un Addendum Statement (période du 1^{er} Octobre 2015 au 31 mars 2016). Dans ce paragraphe sont présentées les données de pharmacovigilance issues de ces deux rapports.

L'estimation cumulée de l'exposition à RASILEZ^{et} RASILEZ HCT depuis leur mise sur le marché et jusqu'au 30/09/2015 est estimée à :

- Au niveau mondial, respectivement 1 018 951 et 3 759 131 patients-années,
- Au niveau français, respectivement 226 211 patients-années et 413 874 patients-années.

En termes de pharmacovigilance, il a été rapporté jusqu'au 31/03/2016 :

- Pour RASILEZ, 11 776 cas individuels correspondant à 28 830 effets indésirables dont 11 303 graves.
- Pour RASILEZ HCT, 1 780 cas individuel correspondant à 4 181 effets indésirables dont 1 631 graves.

En ce qui concerne RASILEZ, les SOC les plus représentés (> 5% du total des effets indésirables) sont listés ci-dessous par ordre décroissant :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- Affections gastro-intestinales,
- Affections du système nerveux,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- Affections vasculaires
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Pour RASILEZ HCT, les SOC les plus représentés (> 5% du total des effets indésirables) sont listés ci-dessous par ordre décroissant :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- Affections du système nerveux,
- Affections gastro-intestinales,
- Affections vasculaires,
- Lésions, intoxications et complications d'intervention,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif.

Mesures prises pour raison de sécurité entre le 1/10/2014 et le 31/03/2016

- Dyspnée

Après analyse des données disponibles dans le PSUR n°9, le PRAC a demandé l'ajout des dyspnées dans le RCP.

- Hyponatrémie

Cet événement a fait l'objet d'une revue des données cumulatives dans le PSUR n°11. L'ensemble de ces données a montré que l'aliskiren est responsable d'hyponatrémies. Cet effet indésirable a été ajouté au RCP et fera désormais l'objet d'une surveillance de routine.

9.2.3 Données issues du RCP

Au cours de cette période, le RCP a fait l'objet de deux mises à jour avec notamment l'ajout de certaines informations dans les paragraphes suivants :

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration (uniquement pour Rasilez®): Ajout des données chez les enfants de 6 à 17 ans (résultats de l'étude dans le paragraphe 5.1).

Rubrique 4.8 Effets indésirables :

- Pour RASILEZ HCT, l'effet indésirable « Hyponatrémie » déjà présent a été reclassé dans les « Investigations ».
- Pour RASILEZ, ajout de l'effet indésirable « Hyponatrémie ».
- ajout de la « Dyspnée ».
- Modification du paragraphe sur la tolérance dans la population pédiatrique avec l'ajout des données issues de l'étude pédiatrique menée chez 267 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans.

9.2.4 Données issues du PGR

Version en vigueur en date du 14 janvier 2015.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Angio-oedèmes • Hyperkaliémie • Atteinte rénale/Insuffisance rénale • Glaucome à angle fermé (pour Rasilez HCT®) • Interaction avec le furosémide • Interaction avec les Inhibiteurs puissants ou modérés de la P-glycoprotéine • Interaction avec le jus de pamplemousse • Interaction avec les AINS (effet de classe) |
| Risques importants potentiels | <ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral • Hyperplasie colorectale • Colite ischémique • Interaction avec les autres inhibiteurs de la P-glycoprotéine |

| | |
|--------------------------------|---|
| Informations manquantes | <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse et allaitement • Population pédiatrique • Dysfonctionnement rénal sévère • Hypertension réno-vasculaire • Réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire • Données long terme sur l'utilisation d'aliskiren avec les Inhibiteurs calciques • Données long terme sur l'utilisation d'aliskiren avec les Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et/ou les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion • Données long terme dans un sous-groupe de patients souffrant de pathologie cardio-vasculaire pré-existante ou un débit de filtration glomérulaire estimé <60 ml/min • Données long terme dans un sous-groupe de patients avec un diabète pré-existant |
|--------------------------------|---|

09.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), RASILEZ HCT a fait l'objet de 176 355 et RASILEZ a fait l'objet de 168 286 prescriptions.

09.4 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité

Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, dans les études disponibles, il a été démontré une efficacité dose-dépendante de RASILEZ et de RASILEZ HCT en termes de réduction de la pression artérielle diastolique (PAD – critère de jugement principal). Les résultats observés sur la pression artérielle systolique (PAS - critère de jugement secondaire) ont été cohérents avec ceux obtenus sur la PAD.

L'effet de l'aliskiren sur la morbi-mortalité n'a à ce jour été démontré dans aucune des 4 études réalisées et ce, quelle que soit la population étudiée :

- l'étude ALTITUDE, réalisée chez des patients diabétiques de type II avec une atteinte rénale a été arrêtée prématurément, en raison de l'augmentation dans le groupe aliskiren :
 - du nombre d'événements composant le critère principal combiné (décès cardiovasculaires, mort subite ressuscitée, IDM et AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois): 748 patients (17,5%) du groupe aliskiren versus 686 (16%) du groupe placebo : HR 1,107 [0,996 ; 1,231], NS.
 - d'un excès du nombre d'AVC (critère secondaire) observés dans le groupe aliskiren: 144 patients (13,4%) du groupe aliskiren et 113 patients (12,6%) du groupe placebo, HR 1,29 [1,01 ; 1,65], p=0,043,
 - d'un excès d'effets indésirables observés dans le groupe aliskiren : hyperkaliémies, hypotensions et atteintes rénales.
- Après un suivi médian de 32,9 mois, aucune différence significative n'a été observée versus placebo sur le nombre d'événements composant le critère de jugement principal combiné, les AVC (critère secondaire). Une différence significative a été observée sur les arrêts cardiaques ressuscités (critère secondaire) ont été observés chez 19 patients (0,4%) du groupe aliskiren et 8 patients (0,2%) du groupe placebo, HR 2,40 [1,05 ; 5,48], p=0,04.
- l'étude ASTRONAUT, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques a montré qu'après 6 mois de traitement, le critère de jugement principal combiné (décès cardiovasculaire ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque) n'a pas été différent entre aliskiren et placebo: 24,9% versus 26,5%, HR 0,92 [0,76 ; 1,12], NS. Ces résultats ont été confirmé à après 12 mois de suivi : 35% versus 37,3% ; HR 0,93 [0,79 ; 1,09], NS.

- L'étude APOLLO, réalisée chez des patients âgés de plus de 65 ans avec pré-HTA ou hypertendu avec PA <160 mmHg, a montré qu'après 6 mois, le critère de jugement principal combiné initialement défini par décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou insuffisance cardiaque (n= 25 événements au total) n'a pas été différent entre les groupes aliskiren et placebo :
 - o Aliskiren seul vs placebo : HR 0,82, IC 95% [0,37 ; 1,81], NS,
 - o Aliskiren + amlodipine ou HCTZ vs placebo : HR 0,45, IC 95% [0,19 ; 1,04], NS,
 - o Aliskiren + amlodipine + HCTZ vs placebo : HR 0,25, IC 95% (0,05 ; 1,18), NS.
- l'étude ATMOSPHERE, réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque a montré qu'après un suivi médian de 36,6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitements. Ainsi, des événements ont été observés chez 770 patients (32,9%) du groupe énalapril+aliskiren, 791 patients (33,8%) du groupe aliskiren et 808 patients (34,6%) du groupe énalapril :
 - o énalapril+aliskiren vs énalapril : HR 0,93, IC95% [0,85 ; 1,03], NS,
 - o aliskiren vs énalapril : HR 0,99, IC95% [0,90 ; 1,10], NS.
 A noter que la non-infériorité de l'aliskiren par rapport à l'énalapril n'a pas été démontrée.

En termes d'impact sur la plaque d'athérome, une étude est disponible, l'étude AQUARIUS. Cette étude réalisée chez des patients avec maladie coronaire, hypertension et deux facteurs de risque cardiovasculaire a montré qu'après 72 semaines, aucune différence significative sur le volume athéromateux n'a été observé entre les groupe aliskiren et placebo : -0,33%, IC 95% [-0,68 ; 0,02] versus 0,11%, IC 95% [-0,24 ; 0,45], différence -0,43%, IC 95% [-0,92 ; 0,05], NS.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP : « Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des angioedèmes qui ont été rapportés au cours de la commercialisation et qui peuvent se produire dans de rares cas (moins d'1 cas pour 1 000 patients). La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent. ».

Le profil de tolérance de l'aliskiren a été régulièrement revu compte tenu des effets indésirables observés dans les études notamment tenant compte des résultats de l'étude ALTITUDE avec l'ajout :

- la contre-indication à l'association de l'aliskiren avec un ARAII ou un IEC chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et à ne pas recommander cette association chez les autres patients,
- de précautions d'emploi en cas d'association d'aliskiren avec un AINS en raison du risque d'hyperkaliémie et de l'impact négatif sur la fonction rénale.

De ce fait, le PGR de l'aliskiren suit toujours les risques importants identifiés tels que diarrhée, angio-oedèmes, hyperkaliémie et atteinte rénale/Insuffisance rénale notamment.

De nouvelles mesures ont été prises pour raison de sécurité avec l'ajout dans le RCP de la dyspnée et des hyponatrémies en tant qu'effets indésirables liés à l'aliskiren.

Discussion :

Les 4 études de morbi-mortalité disponibles, confirment l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) quel que soit le profil des patients étudiés (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, âgés avec d'autres facteurs de risque). Dans ce contexte, l'impact sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

L'étude sur la plaque d'athérome, n'a pas permis de démontrer l'intérêt de l'aliskiren sur la progression athéromateuse par rapport au placebo.

La tolérance reste très suivie dans le cadre du PGR et de nouveaux effets indésirables ont été

ajoutés au RCP (dyspnées, hyponatrémie).

09.5 Programme d'études

Le laboratoire nous a informés d'une étude d'extension pédiatrique en cours (Etude SPP100A2365E2). Il a également fait part de 2 autres études prévues :

- SPP100A2369/E1 : étude pédiatrique dans l'hypertension (enfants de 2 à ≤ 6 ans).
- SPP100F2302 : étude pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque (enfants de 2 à ≤ 18 ans)

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, IEC, sartans, bêtabloquants).

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, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Tous ces médicaments sont utilisables sous la forme de multiples spécialités, en mono ou multithérapie, pris seuls ou en association (libre ou fixe).

Place de L'aliskiren seul ou en association à l'hydrochlorothiazide dans la stratégie thérapeutique :

L'aliskiren est le seul représentant de la classe des inhibiteurs de la rénine. Compte-tenu de :

- une efficacité démontrée uniquement sur la pression artérielle, critère de substitution,
- l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) quel que soit le profil des patients étudiés (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, âgés avec d'autres facteurs de risque),
- nombreuses alternatives disponibles et notamment des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes,
- profil de tolérance de l'aliskiren avec notamment des angio-oedèmes, des hyperkaliémies et des atteintes rénales/Insuffisances rénales, risques importants identifiés, qui restent suivis dans le cadre du PGR,
- un profil de tolérance régulièrement réévalué compte tenu des effets indésirables observés dans les études, avec l'ajout récent des dyspnées et des hyponatrémies,

l'utilisation de l'aliskiren seul ou en association à l'hydrochlorothiazide pourrait constituer une perte de chance pour les patients.

En conséquence, les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Chez la majorité des patients hypertendus, le besoin thérapeutique est couvert par l'utilisation des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

▶ **Compte tenu :**

- d'une efficacité démontrée uniquement sur la pression artérielle, critère de substitution,
- de l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire, associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) quel que soit le profil des patients étudiés (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, âgés avec d'autres facteurs de risque),
- des nombreuses alternatives disponibles et notamment des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes,
- du profil de tolérance de l'aliskiren avec notamment des angio-oedèmes, des hyperkaliémies et des atteintes rénales/Insuffisances rénales, risques importants identifiés, qui restent suivis dans le cadre du PGR,
- du fait que ce profil de tolérance qui a été régulièrement revu compte tenu des effets indésirables observés dans les études, avec l'ajout récent des dyspnées et des hyponatrémies,

l'utilisation de l'aliskiren seul ou en association à l'hydrochlorothiazide peut représenter un désavantage pour les patients par rapport à la prescription des autres traitements disponibles.

- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques notamment au sein des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, sartans, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- l'hypertension artérielle, qui peut, par ses complications, être grave,
- l'importance de la population concernée,
- du besoin couvert par l'utilisation des 5 autres classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, sartans, bêtabloquants et inhibiteurs calciques), dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes,
- de l'absence d'impact démontré de l'aliskiren sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie quel que soit le profil des patients étudiés,
- du profil de tolérance de l'aliskiren,

un impact négatif de l'aliskiren seul ou en association sur la santé publique ne peut pas être exclu.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de leur inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans leurs indications et aux posologies de leurs AMM.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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