



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 22 AVRIL 2020

*valsartan*

**TAREG 3 mg/ml, solution buvable**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de l'hypertension artérielle des enfants âgés de 1 à 5 ans.

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

La prise en charge de l'hypertension artérielle de l'enfant repose en première intention sur les mesures hygiéno-diététiques, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Un traitement pharmacologique est recommandé d'emblée en cas d'HTA symptomatique, d'HTA associée à une atteinte d'un organe cible (en particulier cerveau, œil, cœur, rein), d'HTA associée à un diabète (type 1 ou 2) ou d'HTA secondaire.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, les IEC, les ARA II, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ou les diurétiques peuvent être utilisés en première intention. En dehors des contre-indications absolues, le choix du médicament doit cibler la physiopathologie sous-jacente de la maladie hypertensive de l'enfant et la présence de maladies concomitantes.

Parmi les alternatives médicamenteuses, les antihypertenseurs sous forme de solution buvable ayant l'AMM sont : SECTRAL (acébutolol), NOYADA (captopril) et LASILIX (furosémide). A noter que la spécialité HEMANGIOL (propranolol) a obtenu un avis favorable à une RTU dans cette indication<sup>1</sup>.

### **Place du médicament**

TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.

La spécialité TAREG en solution buvable (valsartan) est à ce jour le seul médicament appartenant à la classe des ARA II disposant d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à la population pédiatrique.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette formulation de valsartan en solution buvable pour une utilisation chez de jeunes enfants.

## **► Recommandations particulières**

La Commission signale que le conditionnement en flacon multidoses avec un dispositif d'administration gradué en ml nécessitant une conversion mg en ml n'est pas adapté. Selon la dose prescrite, des manipulations multiples seront nécessaires dans la mesure où la quantité totale de solution pouvant être mesurée dans la seringue est de 5 ml. De plus, le conditionnement comporte un gobelet doseur, qui n'est pas destiné à mesurer la dose de valsartan mais au recueil de prélèvements successifs de solution par la seringue. L'ensemble de ces éléments favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. Elle souhaite par ailleurs qu'un dispositif unique d'administration soit mis à disposition.

<sup>1</sup> L'arrêté de prise en charge d'HEMANGIOL dans cette RTU n'est, à ce jour, pas publié au Journal Officiel.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement de l'hypertension chez les enfants âgés de <u>1 à 5 ans</u>
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de l'efficacité à court terme du valsartan en solution buvable sur la réduction de la pression artérielle systolique (critère intermédiaire) chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans 2 études sur 3, l'une ayant démontré une diminution de la PAS versus placebo et l'autre, une relation dose-effet sur la réduction de la PAS,</li> <li>- l'absence de comparaison du valsartan par rapport aux autres antihypertenseurs disponibles dans cette population, alors que ces comparaisons étaient réalisables,</li> </ul> <p>la Commission considère que TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypertension artérielle des enfants âgés de 1 à 5 ans.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt pratique de cette formulation de valsartan en solution buvable pour une utilisation chez de jeunes enfants.</p>
ISP	TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.</p> <p>La spécialité TAREG en solution buvable (valsartan) est à ce jour le seul médicament appartenant à la classe des ARA II disposant d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à la population pédiatrique.</p>
Population cible	<p>La population cible de TAREG 3 mg/ml, solution buvable chez les enfants âgés de 1 à 5 ans avec hypertension artérielle est estimée à environ 30 enfants. Cette estimation ne prend pas en compte les patients âgés de 1 à 5 ans qui seraient pris en charge dans le cadre d'une autre ALD correspondant à la cause de l'HTA secondaire. Une sous-estimation ne peut être exclue.</p>
Recommandations	<p>Malgré leurs limites méthodologiques, la Commission salue la disponibilité de données cliniques issues de phases III ayant évalué l'efficacité de TAREG (valsartan) en solution buvable dans la population pédiatrique.</p> <p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>La Commission signale que le conditionnement en flacon multidoses avec deux dispositifs d'administration gradués en ml nécessitant une conversion mg en ml n'est pas adapté. Selon la dose prescrite, des manipulations multiples seront nécessaires dans la mesure où la quantité totale de solution pouvant être mesurée dans la seringue est de 5 ml. De plus, le conditionnement comporte un gobelet doseur, qui n'est pas destiné à mesurer la dose de valsartan mais au recueil de prélèvements successifs de solution par la seringue. L'ensemble de ces éléments favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. Elle souhaite par ailleurs qu'un dispositif unique d'administration soit mis à disposition.</p>

## 01 CONTEXTE

**Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) 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 chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.**

Depuis 2010, la spécialité TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans. Dans son avis d'inscription du 9 mars 2011, la commission de la Transparence avait considéré que :

- le service médical rendu par TAREG (valsartan) était **important** uniquement chez les enfants et adolescents ne pouvant pas avaler de comprimés,
- la spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique.

La spécialité TAREG en solution buvable (valsartan) a obtenu, le 16 septembre 2019, l'autorisation pour étendre son indication dans le traitement de l'hypertension artérielle aux enfants âgés de 1 à 5 ans.

TAREG (valsartan) est le seul antihypertenseur appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) à disposer d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de 1 à 5 ans et dont la forme galénique est adaptée à l'usage pédiatrique.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an à moins de 18 ans ».

**A noter que l'extension d'indication concerne uniquement les enfants âgés de 1 à 5 ans.**

## 03 POSOLOGIE

« Chez les enfants et adolescents qui ne sont pas capables d'avaler des comprimés, l'utilisation de TAREG solution buvable est recommandée. L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique de valsartan sont environ 1,7 fois et 2,2 fois plus élevés avec la solution buvable qu'avec les comprimés.

### Enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans

La posologie initiale habituelle est de 1 mg/kg une fois par jour. Le tableau ci-dessous indique le volume de TAREG solution buvable correspondant à certaines doses sélectionnées.

Poids de l'enfant	Dose de valsartan (pour la posologie initiale habituelle de 1 mg/kg)	Volume de TAREG solution buvable
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Une posologie initiale plus élevée de 2 mg/kg peut être envisagée dans certains cas, lorsqu'une réduction rapide de la pression artérielle est nécessaire. La posologie devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance jusqu'à une posologie maximale de 4 mg/kg une fois

par jour. Les posologies supérieures à 4 mg/kg n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans.

A l'âge de 6 ans, il est recommandé de passer à la posologie correspondant aux enfants de 6 à 17 ans. Cependant, certains enfants peuvent recevoir une posologie de valsartan supérieure à la posologie maximale recommandée pour les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si cette posologie est bien tolérée, elle peut être conservée sous surveillance étroite de la pression artérielle et de la tolérance.

[...]

#### Changements de TAREG comprimés à TAREG solution buvable

Il n'est pas recommandé de changer de TAREG comprimés à TAREG solution buvable sauf en cas de nécessité clinique.

Si le passage de TAREG comprimés à TAREG solution buvable est considéré comme cliniquement indispensable, la dose de valsartan doit être adaptée comme décrit dans le tableau ci-dessous et la pression artérielle devra être étroitement contrôlée. La dose sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.

Comprimés	Solution		
	Dose de valsartan	Dose de valsartan à administrer lors du changement	Volume à administrer
40 mg	20 mg	7 ml	
80 mg	40 mg	13 ml	
160 mg	80 mg	27 ml	
320 mg	En raison du volume élevé de solution nécessaire, l'utilisation de la solution n'est pas recommandée		Sans objet

Si le passage de TAREG solution buvable à TAREG comprimés est considéré comme cliniquement indispensable, la même dose initiale en milligrammes doit être administrée. Par la suite, un contrôle fréquent de la pression artérielle devra être effectué en prenant en compte un sous-dosage potentiel. La dose devra être adaptée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance. Les TAREG comprimés ne conviennent pas aux enfants âgés de 1 an à 5 ans ni à ceux ayant des difficultés à avaler les comprimés.

#### Enfants âgés de moins de 1 an

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de TAREG chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique

Comme chez les adultes, TAREG est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). L'expérience clinique de l'utilisation de TAREG chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

### Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique

TAREG n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi. »

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>2,3,4,5,6</sup>

---

L'hypertension artérielle essentielle (HTA) est un facteur de risque qui peut entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients.

Chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans, l'HTA se définit par des valeurs de la pression artérielle (PAS et/ou PAD)  $\geq$  au 95<sup>ème</sup> percentile des valeurs de référence selon le sexe, l'âge et la taille, au cours de minimum 3 consultations consécutives. Chez les adolescents de 16 ans et plus, la définition de l'HTA est fondée sur le seuil absolu utilisé pour les adultes, à savoir une PAS/PAD  $\geq$  140/90 mmHg.

La prévalence de l'HTA confirmée de l'enfant est estimée entre 1 et 3% de la population pédiatrique. Elle est en constante augmentation. L'HTA de l'enfant est le plus souvent secondaire à une cause organique (maladie rénale ou rénovasculaire, coarctation de l'aorte ou maladie endocrinienne) que le médecin doit identifier pour assurer le traitement le mieux adapté. L'HTA essentielle est quant à elle peu fréquente chez l'enfant.

L'HTA constitue un facteur de risque de complications, en particulier cardiovasculaires (AVC, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, ...), à long terme.

### ► Stratégie thérapeutique

Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées en première intention chez tous les enfants et adolescents hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée.

Le traitement antihypertenseur vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales de l'HTA pendant l'enfance et à l'âge adulte. Un traitement pharmacologique est recommandé en cas d'HTA persistante malgré les mesures hygiéno-diététiques, ou d'emblée en cas d'HTA symptomatique, d'HTA associée à une atteinte d'un organe cible (en particulier cerveau, œil, cœur, rein), d'HTA associée à un diabète (type 1 ou 2) ou d'HTA secondaire.

D'après les recommandations européennes<sup>2</sup>, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les ARA II, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ou les diurétiques peuvent être utilisés en première intention dans l'HTA pédiatrique. D'après les recommandations américaines<sup>3</sup>, compte tenu de leur profil d'effets indésirables et de leur moindre efficacité chez les adultes, les bêtabloquants ne sont pas recommandés en première intention chez les enfants. En dehors des contre-indications absolues, le choix du médicament doit cibler la physiopathologie sous-jacente de la maladie hypertensive de l'enfant et la présence de maladies concomitantes.

---

<sup>2</sup> Lurbe E et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016 ;34 :1887-920.

<sup>3</sup> Flynn JT et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017 ;140 :e20171904.

<sup>4</sup> Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. Pediatr Nephrol Berl Ger. 2010 ;25 :1219-24.

<sup>5</sup> Eymery V et al. Posologies des principaux médicaments dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant en France. 28 sept 2009.

<sup>6</sup> Cachat F et al. Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant : recommandations actuelles. Paediatrica. 2004 ;15 :26-34.

## ► Couverture du besoin médical

Les traitements actuellement disponibles pour le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant de moins de 6 ans participent à la couverture du besoin médical. Les stratégies thérapeutiques restent néanmoins limitées par le faible nombre de traitements autorisés dans cette population ou bénéficiant de formes galéniques adaptées.

A ce jour, seules les spécialités SECTRAL 40 mg/ml (acébutolol - bêtabloquant), NOYADA 5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml (captopril - IEC) et LASILIX 10 mg/ml (furosémide - diurétique) ont l'AMM et sont disponibles sous forme de solution buvable pour le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de moins de 6 ans. A noter que la spécialité HEMANGIOL 3,75 mg/ml (propranolol - bêtabloquant) a également obtenu un avis favorable à une RTU dans cette indication<sup>7</sup>.

TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est le seul médicament appartenant à la classe des ARA II qui dispose d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de 1 à 5 ans et dont la forme galénique est adaptée à la population pédiatrique.

A noter que la ligne directrice concernant les « excipients dans la notice et l'étiquetage des médicaments à usage humain<sup>8</sup> » de la Commission européenne contient des mises en garde relatives à la présence de certains excipients dans les médicaments, dont le propylène glycol contenu dans les spécialités SECTRAL, TAREG et HEMANGIOL, et l'éthanol contenu dans SECTRAL et LASILIX.

**Compte tenu de ces éléments, le besoin médical est partiellement couvert. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérées, avec des formulations adaptées à l'utilisation pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de moins de 6 ans, lorsqu'un traitement pharmacologique est justifié.**

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) sont les autres antihypertenseurs utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans :

- les IEC : captopril (génériques de LOPRIL, NOYADA), énalapril (RENITEC et génériques) ;
- les bêtabloquants : acébutolol (SECTRAL), propranolol (HEMANGIOL sous RTU) ;
- les diurétiques : furosémide (LASILIX) et spironolactone (ALDACTONE et génériques)

Seules 4 de ces spécialités sont sous forme buvable, plus adaptées à l'enfant de moins de 6 ans : NOYADA (captopril), SECTRAL (acébutolol), LASILIX (furosémide) et HEMANGIOL (propranolol - avis favorable à une RTU<sup>7</sup>).

Aucun autre ARA II n'est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

---

<sup>7</sup> L'arrêté de prise en charge d'HEMANGIOL dans cette RTU n'est, à ce jour, pas publié au Journal Officiel.

<sup>8</sup> Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017. Disponible sur :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6)

**Tableau 1. Comparateurs indiqués dans le traitement de l'HTA chez les enfants âgés de 1 à 5 ans disponibles sous forme buvable**

<b>NOM (DCI) Laboratoire</b>	<b>CPT* identique</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'avis</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR (Libellé)</b>	<b>Prise en charge</b>
<b>LOPRIL 25 mg et 50 mg, comprimé sécable et ses génériques</b> (captopril) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non (IEC)	Hypertension artérielle	16/12/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui <sup>9</sup>
<b>RENITEC 5 mg et 20 mg, comprimé et ses génériques</b> (énalapril) <i>MSD</i>	Non (IEC)	Traitement de l'hypertension artérielle	15/04/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui
<b>NOYADA 5 mg/5 ml, solution buvable</b> (captopril) <i>Ethypharm</i>	Non (IEC)	Hypertension artérielle	07/02/2018 (inscription)	<b>Important</b>	<b>ASMR V</b> par rapport aux autres IEC déjà disponibles sous forme solide pour le traitement de l'hypertension artérielle.  La Commission souligne la mise à disposition de ce premier IEC en solution buvable ainsi que de l'intérêt pratique de cette formulation pour une utilisation pédiatrique et chez les patients avec troubles de la déglutition.	Non
<b>SECTRAL 40 mg/ml, solution buvable</b> (acébutolol) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non (béta bloquant)	Hypertension artérielle	18/03/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui
<b>LASILIX 10 mg/ml, solution buvable</b> (furosémide) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non (diurétique)	Hypertension artérielle	12/03/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui
<b>ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé sécable et ses génériques</b> (spironolactone) <i>Pfizer Holding France</i>	Non (diurétique)	Hypertension artérielle essentielle	02/03/2016 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

<sup>9</sup> Seuls les génériques sont inscrits sur les deux listes de remboursement. La spécialité princeps LOPRIL est radiée depuis novembre 2019 par suite d'un arrêt de commercialisation.  
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique  
Avis définitif

La spécialité HEMANGIOL 3,75 mg/ml solution buvable (propranolol), qui dispose d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) depuis février 2016<sup>10</sup> dans la même situation clinique que TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent (recommandation positive de prise en charge du Collège de la HAS de 2016<sup>11,7</sup>).

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAREG 3 mg/ml, solution buvable sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que HEMANGIOL 3,75 mg/ml solution buvable (avis favorable à une RTU).

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Non	Autorisé mais non remboursé
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Etats-Unis	Non commercialisé	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	<b>9 mars 2011</b> (Inscription)
Indication	Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés <u>de 6 à 18 ans</u>
SMR (libellé)	Le service médical rendu par TAREG solution buvable, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle des enfants et adolescents de <b>6 à 18 ans ne pouvant pas avaler de comprimés est important.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	L'efficacité du valsartan a été démontrée sur un critère intermédiaire, la réduction de la PAS, chez des enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle. Au regard des données d'efficacité disponibles et compte-tenu de l'absence de données de tolérance à long terme, le valsartan pourra être proposé en <b>deuxième intention.</b>
ASMR (libellé)	Dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'enfant de 6 à 18 ans, TAREG solution buvable, n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</b>

<sup>10</sup> Disponible sur :

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c41334332b7b9771de9e3e1202df37b9.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c41334332b7b9771de9e3e1202df37b9.pdf)

<sup>11</sup> Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/hemangiolo\\_annexe\\_rtu\\_has\\_2016\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/hemangiolo_annexe_rtu_has_2016_vf.pdf)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>6 avril 2016</b> (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés <u>de 6 à 18 ans</u>
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Deuxième intention

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de TAREG 3 mg/ml, solution buvable repose sur 3 études cliniques de phase III, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, réalisées chez des enfants hypertendus âgés de 1 à 5 ans, chacune prolongée d'une phase de suivi ouverte :

- Les études A2307 et K2303, d'une durée de 4 et 8 semaines, réalisées respectivement chez 90 et 75 enfants, dont les objectifs étaient d'évaluer dans un premier temps la relation dose-effet du valsartan sur la pression artérielle puis dans un second temps l'efficacité du valsartan par rapport au placebo sur la réduction de la pression artérielle. Leurs phases de suivi de 52 et 18 semaines avaient pour objectif d'évaluer la tolérance du valsartan.
- L'étude K2306, d'une durée de 6 semaines, dont l'objectif était d'évaluer la relation dose-effet du valsartan sur la pression artérielle chez 127 enfants avec ou sans maladie rénale chronique associée. Sa phase de suivi de 20 semaines avec une période de titration optionnelle avait pour objectif d'évaluer la tolérance du valsartan.  
A noter que cette étude a été réalisée à la demande de l'EMA (European Medicines Agency), dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique, dans la mesure où les résultats des deux premières études A2307 et K2303 n'ont pas permis de conclure sur une relation dose-effet.

Les données et conclusions de l'évaluation précédente de TAREG (valsartan) chez l'enfant et l'adolescent de 6 ans et plus sont rappelées ci-après.

### 08.1 Rappel des anciennes évaluations chez les enfants âgés de 6 à 18 ans (avis du 9 mars 2011)

Dans le cadre de la demande d'inscription de TAREG en solution buvable et comprimés (valsartan) dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents **âgés de 6 à 18 ans**, le laboratoire avait déposé 6 études cliniques, **toutes réalisées avec la forme en comprimé** :

- 3 études chez les patients de 6 à 18 ans :
  - l'étude A2302 dont les objectifs étaient de déterminer dans un premier temps l'efficacité en fonction de la dose administrée et dans un second temps l'efficacité et la tolérance du valsartan par rapport au placebo en termes d'effet/dose et de maintien de la réduction de la pression artérielle systolique (PAS), sur une courte durée (2 semaines),
  - l'étude K2302 dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance du valsartan par rapport à l'énalapril en termes de réduction de la PAS à 12 semaines
  - l'étude K2302E1 (phase de suivi de l'étude K2302) dont l'objectif était de d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (14 à 66 semaines) du valsartan seul ou en association à l'énalapril.
- 3 études chez les patients de moins de 6 ans (A2307 et K2303 et sa phase de suivi K2303E1). Etant donné que l'indication chez les patients de moins de 6 ans n'a pas été retenue par l'AMM en 2010, ces études n'ont pas été décrites dans l'avis de la Commission du 9 mars 2011.

Ces études ont étudié principalement des patients avec HTA essentielle ; seul un faible nombre de patients avec HTA secondaire ont été inclus. Ainsi, l'efficacité spécifique du valsartan dans les HTA secondaires n'a pu être établie.

Deux études de bioéquivalence avaient également été spécifiquement effectuées pour la forme en solution buvable.

### ► Résultats des études prises en compte dans l'avis du 9 mars 2011

« L'efficacité et la tolérance du valsartan ont été évaluées chez des enfants et adolescents de 6 à 18 ans uniquement avec hypertension artérielle dans le cadre de deux études : une étude versus placebo de 2 semaines (A2302) et une étude versus comparateur actif de 12 semaines (K2302).

Dans l'étude A2302, après deux semaines de traitement, une différence significative de la PAS a été observée entre les groupes valsartan comprimé et placebo : variation de la PAS de 1,2 (9,42) mmHg avec valsartan versus 3,9 (9,66) mmHg avec placebo,  $p=0,03$ . Compte tenu de la courte durée de suivi (2 semaines) ces résultats doivent être interprétés avec prudence et le maintien de l'efficacité à long terme ne peut être assuré.

Dans l'étude K2302, après 12 semaines de traitement, une réduction moyenne de la PAS de 16 mmHg a été observée dans le groupe valsartan versus 15 mmHg dans le groupe énalapril (Différence -1mmHg, IC 95% [-3,87 ; 1,82]) ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant inférieure à la limite fixée dans le protocole (-3,5 mmHg) la non-infériorité du valsartan par rapport à l'énalapril a été admise.

Dans l'étude K2302E1, à la fin de la période d'extension, chez les patients sans IRC, l'efficacité sur les réductions de PAS a été maintenue dans les groupes valsartan et énalapril et n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes : -11,6 mmHg (9,74) et -10,2 (9,7), NS.

Chez les patients avec IRC, la réduction de la PAS a été significativement plus importante dans le groupe valsartan + énalapril que dans le groupe énalapril + placebo : -23,6 mmHg (10,79) versus -18,2 mmHg (9,51),  $p=0,03$ .

Chez ces enfants et adolescents avec hypertension artérielle, le valsartan n'a, à ce jour, pas démontré d'intérêt en termes de morbi-mortalité.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, douleurs abdominales, vertiges, nausées, vomissements, hyperkaliémie, hypotension, atteintes et insuffisances rénales. »

## 08.2 Données cliniques chez les enfants âgés de moins de 6 ans

### 8.2.1 Efficacité

#### 8.2.1.1 Etude A2307 versus placebo et sa phase de suivi

Référence	Etude A2307
Objectifs de l'étude	Evaluer la relation dose-réponse, l'efficacité et la tolérance du valsartan <b>en suspension buvable</b> <sup>12</sup> chez des enfants hypertendus âgés de <b>1 à 5 ans</b> .
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative, d'une durée de <b>4 semaines réalisée sur 2 périodes</b> , stratifiée selon l'ethnie (noire ou non), le poids (< 18 ou ≥ 18 kg) et l'utilisation ou non d'un traitement antihypertenseur concomitant, suivie d'une <b>phase de suivi en ouvert de 52 semaines</b> .

<sup>12</sup> Une suspension extemporanée de valsartan (4 mg/ml) a été préparée par le pharmacien du site d'étude à partir de comprimés de valsartan à 80 mg.

<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 12/01/2004 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/11/2006 Etude conduite dans 36 centres dans 7 pays (aucun en France)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 1 an et <math>\leq</math> 5 ans ;</li> <li>- Patients naïfs ou prétraités par antihypertenseurs, avec un antécédent documenté d'hypertension artérielle (PAS moyenne assise <math>\geq</math> au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et la taille) ;</li> <li>- Poids <math>\geq</math> 8 kg ;</li> <li>- Les patients atteints d'hypertension insuffisamment contrôlée sous antihypertenseurs pouvaient être randomisés en continuant leurs médicaments antihypertenseurs à une dose stable.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 25% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge ;</li> <li>- Valeurs biologiques anormales (incluant une CICr <math>\leq</math> 30ml/min et un potassium sérique <math>&gt;</math> limite de référence) ;</li> <li>- Hépatite B ou C ;</li> <li>- Sténose de l'artère rénale ;</li> <li>- Anomalies cliniquement significatives à l'ECG ;</li> <li>- Traitement concomitant par des médicaments interdits dans l'étude<sup>13</sup>.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion post-randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 20% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, avec des symptômes secondaires à l'hypertension artérielle, <u>à tout moment de l'étude</u> ;</li> <li>- Interruption du médicament à l'étude <math>\geq</math> 4 jours consécutifs au cours des <u>périodes 1 et 2</u> ;</li> <li>- Nécessité de modifier la posologie du médicament antihypertenseur concomitant ou d'ajouter des médicaments supplémentaires au cours de <u>la période 1</u> ;</li> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et la taille en moins de 14 jours au cours de <u>la période 2</u>. Toutes les évaluations de la semaine 4 devaient être terminées et le patient avait la possibilité d'entrer dans la phase d'extension tant qu'il n'a pas interrompu l'étude en raison d'un événement indésirable.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude comportait 2 périodes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Période 1</u> : phase évaluant la relation effet-dose du valsartan, randomisée, en double-aveugle, dans laquelle 3 dosages de valsartan en suspension buvable (faible dose, dose intermédiaire et forte dose) ont été évalués pendant <b>2 semaines</b>.</li> <li>- <u>Période 2</u> : phase comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'effet antihypertenseur du valsartan pendant <b>2 semaines</b>.</li> </ul> <p>L'étude était suivie d'une <u>phase optionnelle de suivi</u> en ouvert, d'une durée de <b>52 semaines</b>, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme du valsartan.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p><u>Période 1</u> : les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1 :2) pour recevoir <b>une faible dose, une dose intermédiaire ou une forte dose de valsartan sous forme de suspension buvable</b>. La dose était stratifiée selon le poids de l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients <math>&lt;</math> 18 kg : valsartan 5 mg (faible dose), 20 mg (dose intermédiaire) ou 40 mg (forte dose), administrés une fois par jour ;</li> <li>- patients <math>\geq</math> 18 kg : valsartan 20 mg (faible dose), 80 mg (dose intermédiaire) ou 160 mg (forte dose) administrés une fois par jour.</li> </ul> <p><u>Période 2</u> : les patients ayant terminé la 1<sup>ère</sup> période de l'étude ont à nouveau été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) soit pour continuer le <b>valsartan</b> à la dose reçue au cours de la 1<sup>ère</sup> période, soit pour passer à un <b>placebo</b>.</p> <p><u>Phase de suivi</u> : la dose initiale de valsartan était de 20 mg/j. En cas de pression artérielle non contrôlée, des adaptations de la dose étaient possibles toutes les 2 semaines par palier de 20 mg/j, jusqu'à un maximum de 80 mg/j. Si la dose maximum n'était pas suffisante, il était possible d'ajouter 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) chez les patients pouvant tolérer l'HCTZ. En cas d'échec de la dose maximale (avec ou sans HCTZ) pendant 4 semaines, le patient était retiré de l'étude.</p>

<sup>13</sup> Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, IMAO, venlafaxine, lithium, autres médicaments ayant un effet sur la pression artérielle, anticonvulsivants, stéroïdes oraux administrés de manière aiguë, AINS/aspine, décongestionnants, antirétroviral.

	<u>Traitements concomitants</u> : les traitements antihypertenseurs administrés avant l'étude ont été continués si la PAS moyenne n'était pas contrôlée à l'inclusion. La thérapie de fond et la dose sont restées inchangées pendant la durée de l'étude.
<b>Critères de jugement principaux</b>	<b>Période 1 : variation de la PAS à 2 semaines par rapport aux valeurs basales</b> <b>Période 2 : variation de la PAS à la fin de la 2<sup>ème</sup> période par rapport aux valeurs de la fin de la 1<sup>ère</sup> période</b>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin d'obtenir un écart-type de 13,5 mmHg dans les deux périodes de l'étude (la différence minimale n'a pas été précisée), avec une puissance de 45% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 85 patients.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>L'analyse des critères de jugement a été réalisée dans la population ITT modifiée.</p> <p><u>Période 1</u> : la relation dose-effet du valsartan sur la réduction de la PAS moyenne a été analysée à la fin de la 1<sup>ère</sup> période, et déterminée par la pente de la variation de la PAS moyenne par rapport à la valeur initiale. Un modèle ANCOVA a été utilisé avec les strates raciales, pondérales et l'utilisation d'antihypertenseur antérieur comme facteurs, et la PAS à l'inclusion et la dose comme covariables.</p> <p><u>Période 2</u> : la comparaison du valsartan au placebo sur la réduction de la PAS moyenne à la fin de la 2<sup>ème</sup> période a été testée à l'aide d'un modèle ANCOVA, utilisant les traitements (doses de valsartan groupées et de placebo groupées) et strates ethniques, pondérales et l'utilisation d'antihypertenseur antérieur comme facteurs, et la PAS à la fin de la 1<sup>ère</sup> période comme covariable.</p> <p><u>Phase de suivi</u> : analyses descriptives.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population ITT modifiée pour chacune des périodes</b> : patients randomisés dans la période avec au moins une évaluation de l'efficacité durant cette période.</li> <li>- <b>Population de tolérance pour chacune des périodes</b> : patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude durant la période concernée de l'étude.</li> <li>- <b>Population de suivi</b> : patients inclus dans la phase de suivi, ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude durant cette phase.</li> </ul> <p><u>Amendement au protocole (27/01/2004)</u> : autorisation du maintien à des doses stables des autres traitements antihypertenseurs pris avant l'inclusion dans l'étude, et de l'utilisation du valsartan comme traitement d'appoint chez les patients âgés de 1 à 5 ans dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée. Dans cet amendement : modification de la taille de l'échantillon (de 65 à 85) et du nombre de centre prévu (35 à 50), ajout de la stratification des patients selon l'utilisation antérieure de traitement antihypertenseur, ajout de l'utilisation de l'HCTZ durant la phase de suivi, modification des critères d'inclusion et d'exclusion.</p>

## ► Résultats

### Effectifs

Au total, 90 patients ont été randomisés dans la 1<sup>ère</sup> période de l'étude : 37 enfants ont reçu une faible dose de valsartan (5 mg ou 20 mg selon le poids), 18 enfants une dose intermédiaire (20 mg ou 80 mg selon le poids) et 35 enfants une forte dose (40 mg ou 160 mg selon le poids). Parmi eux, 87 patients (97%) ont terminé cette période et ont été randomisés dans la 2<sup>ème</sup> période de l'étude : 44 dans le groupe valsartan et 43 dans le groupe placebo. Quatre patients (5%) n'ont pas terminé cette 2<sup>ème</sup> période. Le principal motif de sorties prématurées des deux périodes de traitement a été un effet thérapeutique insuffisant (5 patients) ; aucun n'a arrêté en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Sur les 88 patients inclus dans la phase de suivi, 82 ont terminé l'étude (93%) ; les 6 patients restants sont sortis prématurément en raison notamment de la survenue d'un événement indésirable (2 patients) et du retrait du consentement (2 patients).

### Caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée – période 1)

L'âge moyen des enfants était de 3,2 ± 1,3 ans. La majorité était des garçons (60%), excepté dans le groupe avec faible dose de valsartan. Le poids moyen était de 16,7 ± 6,7 kg et la majorité des

enfants (64%) était dans la catégorie de poids <18 kg. La majorité (78%) avait une hypertension artérielle légère ; la PAS moyenne était de 115,2 ± 7,2 mmHg et la PAD moyenne de 69,3 ± 8,15 mmHg. Le valsartan a été utilisé comme traitement d'appoint à un autre antihypertenseur chez 19% des enfants à l'inclusion. Aucune utilisation antérieure de valsartan n'a été signalée. La quasi-totalité des enfants (98%) avaient au moins un antécédent médical ou une comorbidité au moment de l'inclusion, en plus de l'hypertension artérielle, dont principalement un syndrome néphrotique (19%), une infection des voies urinaires (19%), une insuffisance rénale chronique (14%), un asthme (13%), une anémie (11%) et un reflux vésico-urétéral (11%).

### Principaux critères de jugement (population ITT modifiée)

#### Période 1 :

Après deux semaines de traitement, une diminution de la PAS moyenne de 8,5 mmHg a été observée dans les 3 groupes de doses de valsartan par rapport aux valeurs basales : -8,4 ± 8,4 mmHg avec la faible dose, -8,3 ± 7,6 mmHg avec la dose intermédiaire et -8,6 ± 7,55 mmHg avec la forte dose. Cependant, aucune relation dose-réponse n'a été démontrée étant donné que les doses les plus élevées n'ont pas été associées à une plus grande réduction de la PAS moyenne (p value de la pente=0,716).

#### Période 2 :

A la fin des 2 semaines de traitement, une diminution de la PAS a été observée dans le groupe valsartan tandis qu'une augmentation de la PAS moyenne a été observée dans le groupe placebo par rapport aux valeurs de la fin de la période 1 : -1,5 mmHg contre +1,5 mmHg (p=0,0217, tableau 2). La tendance a été similaire dans la population per protocole (n=66) mais la différence n'a pas été statistiquement significative.

**Tableau 2. Etude A2305 - Variation de la PAS moyenne à la fin de la période 2 par rapport à la fin de la période 1 (population ITT modifiée)**

PAS moyenne, mmHg	Valsartan N=44	Placebo n=43
<b>Fin de la période 1</b> moyenne (écart-type)	106,5 (11,03)	106,7 (8,17)
<b>Fin de la période 2</b> moyenne (écart-type) variation moyenne (écart-type)	105,0 (11,92) -1,5 (7,92)	108,5 (8,98) 1,5 (7,76)
<b>Différence entre les 2 groupes</b> p value	0,0217	

### Phase de suivi (population de suivi)

La quasi-totalité des patients de la phase de suivi (90%) est restée sous valsartan en monothérapie ; 8 patients (9%) ont reçu concomitamment de l'HCTZ au valsartan pour contrôler leur PAS. Près de 97% des patients ont été exposés au moins 6 mois au valsartan et 33% au moins un an.

#### *8.2.1.2 Etude K2303 versus placebo et sa phase de suivi*

Référence	Etude K2303
<b>Objectifs de l'étude</b>	Evaluer la relation dose-réponse, l'efficacité et la tolérance du <b>valsartan en suspension buvable</b> <sup>14</sup> chez des enfants hypertendus âgés de <b>6 mois à 5 ans</b> <sup>15</sup> .
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative, d'une durée de <b>8 semaines</b> réalisée sur 2 périodes, stratifiée par ethnie (caucasien ou non) et par la poursuite ou non d'un traitement antihypertenseur antérieur, suivie d'une <b>phase de suivi en ouvert de 18 semaines</b> .

<sup>14</sup> Une suspension extemporanée de valsartan a été préparée par le pharmacien du site d'étude à partir de comprimés de valsartan. La suspension était égale à 1 mg/ml pour la faible dose, 4 mg/ml pour la dose intermédiaire et à 16 mg/ml pour la forte dose.

<sup>15</sup> Le protocole initial prévoyait d'inclure des enfants âgés de 1 à 5 ans ; un amendement au protocole vers la fin de l'étude a élargi la population aux enfants de plus de 6 mois. Néanmoins aucun enfant de moins de 1 an n'a été inclus.

<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 21/03/2007 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21/01/2009 Etude conduite dans 39 centres dans 10 pays (dont 4 centres en France)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 6 mois et <math>\leq</math> 5 ans ;</li> <li>- Patients naïfs ou prétraités par antihypertenseurs avec un antécédent documenté d'une hypertension artérielle (PAS moyenne assise <math>\geq</math> au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et la taille) ;</li> <li>- Poids <math>\geq</math> 6 kg et <math>\leq</math> 40 kg ;</li> <li>- Les patients atteints d'hypertension non contrôlée sous un traitement de fond antihypertenseur (autre que les ARA II) pouvaient poursuivre leur traitement à condition que la posologie reste stable.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 25% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile ;</li> <li>- Traitement de fond par ARA II ;</li> <li>- Valeurs biologiques anormales (incluant un DFG <math>\leq</math> 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un potassium sérique <math>&gt;</math> 5,5 mmol / L) ;</li> <li>- Anomalies cliniquement significatives à l'ECG ;</li> <li>- Sténose de l'artère rénale ou greffe ;</li> <li>- Hépatite B ou C ;</li> <li>- Traitement concomitant par des médicaments interdits dans l'étude<sup>16</sup>.</li> </ul>
<b>Parmi les critères d'exclusion post-randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes ou symptômes cliniquement justifié d'hypotension cliniquement significative (PAS/PAD moyenne <math>&lt;</math> 50<sup>ème</sup> percentile) <u>à tout moment de l'étude</u> ;</li> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 20% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile et / ou qui présentait des symptômes secondaires à l'hypertension artérielle pendant la <u>période 1</u> ;</li> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 95<sup>ème</sup> percentile et / ou qui présentaient des symptômes secondaires à une hypertension artérielle, pendant la <u>période 2 et la phase de suivi</u> ;</li> <li>- Changements de poids corporel <u>à tout moment de l'étude</u> ; le patient ne pouvait continuer dans l'étude que si la condition se révélait temporaire ou jugée sûre pour continuer dans l'étude.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude comportait 2 périodes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Période 1</u> : phase évaluant la relation effet-dose du valsartan, randomisée, en double-aveugle, dans laquelle 3 dosages de valsartan en suspension buvable (faible dose, dose intermédiaire et forte dose) ont été évalués pendant <b>6 semaines</b>.</li> <li>- <u>Période 2</u> : phase comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'effet antihypertenseur du valsartan pendant <b>2 semaines</b>.</li> </ul> <p>Les patients qui ont terminé l'étude et ceux qui ont terminé avec succès la période 1 et <math>\geq</math> 3 jours de la période 2 étaient éligibles pour participer à <u>la phase optionnelle de suivi</u>, en ouvert, d'une durée de <b>18 semaines</b>, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du valsartan.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p><u>Période 1</u> : les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1 :2) pour recevoir une <b>faible dose, une dose intermédiaire ou une forte dose de valsartan sous forme de suspension buvable</b> : 0,25 mg/kg, 1 mg/kg ou 4 mg/kg, administrés une fois par jour.</p> <p><u>Période 2</u> : les patients ayant terminé la 1<sup>ère</sup> période de l'étude ont à nouveau été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) soit pour continuer le <b>valsartan</b> à la dose reçue au cours de la 1<sup>ère</sup> période, soit pour passer à un <b>placebo</b>.</p> <p><u>Phase de suivi en ouvert</u> : la dose initiale de valsartan était de 1 mg/kg/j. En cas de pression artérielle non contrôlée, la dose pouvait être ajustée à 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 4 mg/kg. Si 2 semaines de traitement à la dose maximale de valsartan n'étaient pas suffisantes, il était possible d'ajouter de l'HCTZ ou de l'amlodipine.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements antihypertenseurs (à l'exception des ARA II) administrés avant l'étude ont été poursuivis si la pression artérielle moyenne n'était pas contrôlée à l'inclusion. La thérapie de fond et la dose sont restées inchangées pendant la durée de l'étude.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Variation de la PAS à la fin de la 1<sup>ère</sup> période par rapport aux valeurs basales</b>

<sup>16</sup> Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, IMAO, venlafaxine, lithium, anticonvulsivants, stéroïdes oraux administrés de manière aiguë, AINS/aspine, décongestionnants.

<b>Parmi les critères secondaires</b>	Variation de la PAS à la fin de la 2 <sup>ème</sup> période par rapport aux valeurs de la fin de la 1 <sup>ère</sup> période. Ce critère est considéré à titre exploratoire étant donné l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de détecter une pente non nulle de 1,6 mmHg/mg/kg pour la variation de la PAS moyenne par rapport à la valeur basale et une différence de 6 mmHg entre les doses faibles et élevées, avec un écart type commun de 7,5 mmHg, une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 65 patients (avec respectivement 27, 13 et 27 patients sous doses faibles, intermédiaires et élevées de valsartan). En supposant un taux d'abandon de 10%, ce nombre a été évalué à 75 patients (avec respectivement 30, 15 et 30 patients).
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>L'analyse des critères de jugement a été réalisée dans les populations ITT modifiée.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal (période 1)</u> : la relation dose-effet du valsartan sur la réduction de la PAS moyenne a été analysée à la fin de la 1<sup>ère</sup> période de l'étude et déterminée par la pente de la variation de la PAS moyenne par rapport à la valeur initiale. Un modèle ANCOVA a été utilisé avec les strates ethniques et l'utilisation continue d'antihypertenseur antérieur comme facteurs, la dose par poids comme variable principale et la PAS basale comme covariable.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire exploratoire (période 2)</u> : la comparaison du valsartan au placebo sur la réduction de la PAS moyenne à la fin de la 2<sup>ème</sup> période a été testée à l'aide d'un modèle ANCOVA, utilisant les traitements (doses de valsartan groupées et de placebo groupées), la strate ethnique et l'utilisation continue d'antihypertenseur antérieur comme facteurs, et la PAS à la fin de la 1<sup>ère</sup> période comme covariable.</p> <p><u>Phase de suivi</u> : analyses descriptives.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population ITT modifiée pour chacune des périodes</b> : patients randomisés dans la période concernée avec au moins une évaluation post-randomisation de l'efficacité.</li> <li>- <b>Population de tolérance pour chacune des périodes</b> : patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude post-randomisation durant la période concernée de l'étude.</li> <li>- <b>Population de suivi</b> : patients inclus dans la phase d'extension, ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude durant cette phase.</li> </ul> <p><u>Amendements au protocole</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amendement du 26/06/2007, avec notamment des modifications de critères d'inclusion et d'exclusion et l'ajout de la déshydratation aiguë et de l'hyperkaliémie comme exigences relatives à l'arrêt du médicament à l'étude.</li> <li>- Amendement du 30/09/2008 à la demande de l'EMA pour notamment abaisser la limite d'âge pour l'entrée dans l'étude (de 1 an à 6 mois), inclure un comité externe indépendant de surveillance de la sécurité, ajouter 2 nouvelles raisons pour envisager un retrait prématuré des patients (modifications du poids et signes/ symptômes d'hépatite), et modifier les strates de randomisation (suppression de la région et ajout de la race et du traitement antérieur par antihypertenseur).</li> </ul>

## ► Résultats

### Effectifs

Au total, 75 patients ont été randomisés dans la 1<sup>ère</sup> période de l'étude : 30 enfants ont reçu une faible dose de valsartan, 15 une dose intermédiaire et 30 une forte dose. La totalité a terminé cette période et a été randomisée dans la 2<sup>ème</sup> période de l'étude : 37 dans le groupe valsartan et 38 dans le groupe placebo. Un patient randomisé a été exclu des populations ITT modifiées et de tolérance des 2 périodes du fait de la fermeture du centre et du manque de données. Un autre a été exclu de la population ITT modifiée de la période 2 (groupe valsartan) étant donné qu'il n'avait aucune évaluation de la pression artérielle après sa sortie d'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Sur les 66 patients inclus dans la phase de suivi, 60 ont terminé l'étude (91%) ; les 6 patients restants sont sortis prématurément de l'étude en raison notamment de la survenue d'un événement indésirable (3 patients) et de problèmes administratifs (2 patients).

### Caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée)

L'âge moyen était de  $3,3 \pm 1,4$  ans. La majorité des enfants était des garçons (64%) et étaient caucasiens (56%) ou asiatiques (27%). Le poids moyen était de  $16,2 \pm 6,3$  kg et l'IMC moyen de  $16,7 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>. La PAS moyenne globale était de  $114,6 \pm 8,8$  mmHg ; elle était plus élevée dans le groupe à forte dose (117,2 mmHg) que dans les groupes à faible dose (113,3 mmHg) et à dose intermédiaire (112,0 mmHg). La PAD moyenne était de  $70,4 \pm 11,1$  mmHg. Le valsartan a été utilisé comme traitement d'appoint à un autre antihypertenseur chez 19% des enfants à l'inclusion. La majorité des enfants (97%) avait au moins un antécédent médical ou une comorbidité au moment de l'inclusion, en plus de l'hypertension artérielle, dont principalement une infection des voies urinaires (19%), un reflux vésico-urétéral (19%), un syndrome néphrotique (17%), une insuffisance rénale chronique (15%) et une insuffisance rénale kystique congénitale (12%).

### Critère de jugement principal (population ITT modifiée- période 1)

Après 6 semaines de traitement, une diminution de la PAS moyenne de 11,1 mmHg a été observée dans les 3 groupes de doses de valsartan par rapport aux valeurs basales :  $-8,3 \pm 10,4$  mmHg avec la faible dose,  $-10,3 \pm 9,8$  mmHg avec la dose intermédiaire et  $-14,4 \pm 10,9$  mmHg avec la forte dose. Des réductions plus importantes de la PAS moyenne ont été observées avec les doses élevées par rapport à la plus faible dose, cependant la relation dose-réponse n'a pas été démontrée statistiquement (pente =  $-1,05$  mmHg ;  $p=0,099$ ).

### Parmi les critères secondaires (analyses exploratoires, population ITT modifiée - période 2)

A la fin des 2 semaines de traitement, une augmentation de la PAS moyenne a été observée dans les deux groupes de traitement par rapport aux valeurs de la fin de la période 1 :  $+2,6$  mmHg dans le groupe traité par valsartan et  $+4,1$  mmHg dans le groupe traité par placebo (NS, tableau 3).

**Tableau 3. Etude K2303 - Variation de la PAS moyenne à la fin de la période 2 par rapport à la fin de la période 1 (population ITT modifiée)**

PAS, mmHg	Valsartan N=35	Placebo n=38
<b>Fin de la période 1</b> moyenne (écart-type)	103,7 (10,7)	103,0 (9,5)
<b>Fin de la période 2</b> moyenne (écart-type) variation moyenne (écart-type)	106,2 (10,6) 2,6 (8,4)	107,2 (8,6) 4,1 (9,7)
<b>Différence entre les 2 groupes</b> p value	0,0757	

### Phase de suivi (analyse exploratoire - population de suivi)

Après un total de 26 semaines de traitement, une réduction de la PAS moyenne de  $11,2 \pm 12,6$  mmHg a été observée par rapport aux valeurs basales. Le pourcentage d'enfants ayant atteint un contrôle de la PAS moyenne à la fin de la phase de suivi a été de 76%. La quasi-totalité des patients de la phase de suivi est restée sous valsartan en monothérapie ; seuls 2 patients ont reçu concomitamment de l'HCTZ ou de l'amlodipine au valsartan pour contrôler leur PAS.

#### 8.2.1.3 Etude K2306 et sa phase de suivi

Référence	Etude K2306
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01617681
Objectif principal de l'étude	Evaluer la relation dose-réponse du valsartan <b>en solution buvable</b> sur la réduction de la PAS chez des enfants âgés de <b>1 à 5 ans</b> atteints d'hypertension artérielle, avec ou sans maladie rénale chronique.

<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, double-placebo, en groupes parallèles, comparative, d'une <b>durée de 6 semaines</b> , stratifiée sur la présence ou non d'une maladie rénale chronique, suivie d'une <b>phase de suivi ouverte de 20 semaines</b> avec une période de titration optionnelle.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 07/11/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/01/2017 Etude conduite dans 27 centres dans 9 pays (dont 1 centre en France)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 1 an et <math>\leq</math> 5 ans ;</li> <li>- Diagnostic documenté d'une hypertension artérielle (PAS moyenne <math>\geq</math> 95<sup>ème</sup> percentile et <math>\leq</math> 25% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et la taille) ;</li> <li>- Poids <math>\geq</math> 8 kg et <math>\leq</math> 40 kg ;</li> <li>- Définition de la maladie rénale chronique : lésions rénales pendant <math>\geq</math> 3 mois (anomalies structurelles ou fonctionnelles du rein, avec ou sans diminution du DFG, se manifestant par une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : anomalies dans la composition des urines, anomalies des tests d'imagerie, anomalies de la biopsie rénale) ou DFG estimé <math>&lt;</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant <math>\geq</math> 3 mois ;</li> <li>- Possibilité d'arrêter en toute sécurité les autres thérapies antihypertensives (le cas échéant).</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valeurs biologiques anormales (incluant un DFG estimé <math>\leq</math> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et un potassium sérique <math>&gt;</math> 5,3 mmol/L) ;</li> <li>- Diabète sucré non contrôlé ;</li> <li>- Hépatite active ou chronique ;</li> <li>- Sténose de l'artère rénale ou greffe ;</li> <li>- Insuffisance cardiaque (NYHA II-IV) ;</li> <li>- Anomalies cliniquement significatives à l'ECG ;</li> <li>- Traitement concomitant par des médicaments interdits dans l'étude<sup>17</sup>.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion post-randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS moyenne <math>\geq</math> 25% au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et la taille, <u>à tout moment de l'étude</u> ;</li> <li>- Hypotension symptomatique et PAS moyenne <math>\leq</math> 50<sup>ème</sup> percentile pour le sexe, l'âge et la taille, <u>à tout moment de l'étude</u>.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude comportait 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Phase de traitement</u> : de <b>6 semaines</b>, en double aveugle, double-placebo, évaluant l'effet antihypertensif de 2 doses de valsartan ;</li> <li>- <u>Phase de suivi</u> : ouverte, de titration, <b>de 20 semaines</b>, évaluant la sécurité du valsartan.</li> </ul>
<b>Traitements étudiés</b>	<p><u>Phase de traitement</u> : les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir <b>une des deux doses de valsartan</b> en solution buvable : 0,25 mg/kg ou 4,0 mg/kg, administrées une fois par jour.</p> <p><u>Phase de suivi</u> : à la fin des 6 semaines de traitement, les patients ont été inclus dans une phase de titration au cours de laquelle tous les patients ont débuté le valsartan à une dose de 1 mg/kg/j pendant 4 semaines. En cas de pression artérielle non contrôlée (PAS moyenne était <math>\geq</math> 90<sup>ème</sup> percentile), des adaptations posologiques étaient possibles par palier de 1 mg/kg/j toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 4,0 mg/kg/j.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements antihypertenseurs autres que les inhibiteurs du SRAA administrés avant l'étude étaient poursuivis en cas d'hypertension non contrôlée lors de l'inclusion. La thérapie de fond et la dose devaient rester inchangées pendant la durée de l'étude.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Variation de la PAS à la fin des 6 semaines de traitement par rapport aux valeurs basales</b>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 6 mmHg entre les deux groupes de traitement, avec un écart-type de 11 mmHg, une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 116 patients. En supposant un taux d'abandon de 10%, ce nombre a été évalué à 130 patients avec au moins 50% atteints d'une maladie rénale chronique.

<sup>17</sup> Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) autres que le médicament à l'étude, lithium, diurétiques épargneurs de potassium, autres substances qui augmentent les taux de potassium, AINS, IMAO, médicaments du TDAH.

<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<u>Phase de traitement</u> : l'analyse du critère de jugement principal a été effectuée dans la population ITT modifiée. La comparaison des deux doses de valsartan sur la réduction de la PAS moyenne après 6 semaines de traitement a été testée à l'aide d'un modèle ANCOVA, utilisant les traitements et la strate de randomisation (maladie rénale) comme facteurs et la PAS à l'inclusion comme covariable.
	<u>Phase de suivi</u> : analyses descriptives.
	<u>Populations d'analyse</u> - <b>Population ITT modifiée pour chacune des périodes</b> : patients randomisés avec au moins une évaluation de l'efficacité durant la période concernée de l'étude. - <b>Population de tolérance pour chacune des périodes</b> : patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude durant la période concernée de l'étude.

## ► Résultats

### Effectifs

Au total, 127 patients ont été randomisés dans l'étude : 65 patients dans le groupe traité par valsartan 0,25 mg/kg et 62 patients dans le groupe traité par valsartan 4,0 mg/kg. Un patient du groupe traité par valsartan 0,25 mg/kg a été exclu des populations ITT modifiées et de tolérance (consentement non signé). Sept patients (5,5%) sont sortis prématurément de l'étude, principalement en raison d'un retrait du consentement (4 patients) et de la survenue d'un événement indésirable (3 patients).

Parmi les 120 patients inclus dans la phase de suivi, 7 patients (5,5%) ont interrompu cette phase en raison de la survenue d'un événement indésirable (3 patients), du retrait du consentement par le patient (3 patients) et de valeurs de laboratoire anormales (1 patient).

### Caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée)

L'âge moyen était de  $3,26 \pm 1,5$  ans. La majorité des enfants était des garçons (63%). Le poids moyen était de  $16,8 \pm 7,2$  kg et l'IMC moyen de  $17,3 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>. La PAS moyenne était de  $114,7 \pm 6,6$  mmHg et la PAD moyenne de  $69,3 \pm 6,8$  mmHg. Le DFG moyen était de  $143,2 \pm 42,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et la majorité des enfants (87%) avait un DFG  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Conformément au protocole, la moitié des patients était atteinte d'une maladie rénale chronique à l'inclusion. Le valsartan a été utilisé comme traitement d'appoint à un autre antihypertenseur chez 19% des enfants des patients à l'inclusion.

Durant la phase de traitement, 65% des patients ont été exposés au valsartan pendant au moins 6 semaines, avec une durée moyenne d'exposition de 40,9 jours. Durant la phase de suivi, 75% des patients ont été exposés pendant au moins 20 semaines, avec une durée moyenne d'exposition de 140,7 jours. La durée moyenne d'exposition totale a été de 175,1 jours.

### Critère de jugement principal (population ITT modifiée – phase de traitement)

Après 6 semaines de traitement, la diminution de la PAS moyenne a été significativement plus importante dans le groupe traité par valsartan 4,0 mg/kg que dans le groupe traité par valsartan 0,25 mg/kg :  $-8,5 \pm 1,3$  mmHg contre  $-4,1 \pm 1,3$  mmHg ( $p=0,0157$ ). La relation dose-effet du valsartan sur la réduction de la PAS a été démontrée ( $p=0,0012$ , tableau 4).

L'analyse de sensibilité dans la population *per protocol* ( $n=106$ ) n'a pas démontré de différence statistiquement significative.

**Tableau 4. Etude K2306 - Variation de la PAS moyenne à la fin de phase de traitement par rapport aux valeurs basales (population ITT modifiée)**

Pression artérielle	Valsartan 0,25 mg/kg N=64	Valsartan 4,0 mg/kg n=62
<b>A l'inclusion</b>		
PAS moyenne (écart-type), mmHg	116,0 (0,88)	113,3 (0,74)
<b>Après 6 semaines de traitement</b>		
Variation moyenne de la PAS (écart-type)	- 4,1 (1,25)	- 8,5 (1,27)

<b>Différence absolue (écart-type)</b>	- 4,4 (1,80)
<b>[IC95%]</b>	[-7,96 ; -0,85]
<b>p value</b>	p=0,0157

### **Phase de suivi (analyse exploratoire, population ITT modifiée)**

La diminution globale de la PAS durant les 20 semaines de suivi a été de  $-8,5 \pm 8,3$  mmHg.

## **8.2.2 Qualité de vie**

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## **8.2.3 Tolérance**

### **8.2.3.1 Données issues des études cliniques**

#### **Etudes A2307 et sa phase de suivi**

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de :

- 32% au cours de la période 1, avec une incidence légèrement inférieure dans le groupe à faible dose que dans les groupes à dose intermédiaire ou élevée (respectivement 27%, 39% et 34%) ;
- 45% au cours de la période 2, avec 48% dans le groupe valsartan et 42% dans le groupe placebo ;
- 92% au cours de la phase de suivi.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : une toux, de la fièvre, une diarrhée, une nasopharyngite, des vomissements, une infection du tractus respiratoire supérieur, une grippe, une rhinite, des céphalées et une amygdalite (Tableau 5). Seuls 3 patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI (gastroentérite virale, hépatite et insuffisance rénale). Deux patients ont présenté un EI grave au cours de l'étude (pneumonie et infection urinaire) et 13 patients au cours de la phase de suivi (notamment gastro-entérite et diarrhée). Parmi eux, un patient est décédé (gastroentérite virale) et un autre a dû arrêter le traitement (hépatite). Ce dernier est décédé d'une pneumonie exacerbée 11 jours après avoir arrêté la phase de suivi, de ce fait il n'a pas été comptabilisé dans l'effectif de l'étude. Deux enfants ont rapporté une augmentation de la kaliémie  $> 5,5$  mEq/L.

**Tableau 5. Etude A2307 et sa phase de suivi – Evénements indésirables (population de tolérance)**

Catégories d'événement indésirable, n (%)	Période 1 N=90	Période 2 N=87		Phase de suivi N=88
		Valsartan n=44	Placebo n=43	
<b>Au moins un EI</b>	<b>29 (32,2)</b>	<b>21 (47,7)</b>	<b>18 (41,9)</b>	<b>81 (92,0)</b>
Toux	6 (6,7)	2 (4,5)	3 (7,0)	36 (40,9)
Fièvre	5 (5,6)	2 (4,5)	5 (11,6)	36 (40,9)
Diarrhée	1 (1,1)	3 (6,8)	2 (4,7)	20 (22,7)
Nasopharyngite	3 (3,3)	3 (6,8)	0 (0,0)	16 (18,2)
Vomissement	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	15 (17,0)
Infection du tractus respiratoire supérieur	4 (4,4)	2 (4,5)	4 (9,3)	12 (13,6)
Grippe	2 (2,2)	2 (4,5)	0 (0,0)	11 (12,5)
Rhinite	4 (4,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	10 (11,4)
Céphalée	3 (3,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	10 (11,4)
Amygdalite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	9 (10,2)
<b>Arrêt du traitement en raison de la survenue d'un EI</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (3,4)</b>
<b>EI considéré comme lié au traitement</b>	<b>3 (3,3)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>6 (6,8)</b>
<b>EI grave</b>	<b>1 (1,1)</b>	<b>1 (1,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>13 (14,8)</b>
<b>Décès</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (1,1)</b>

## ► Etude K2303 et sa phase de suivi

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de :

- 53% au cours de la période 1, avec une incidence légèrement inférieure dans le groupe à dose intermédiaire que dans les groupes à dose faible ou élevée (respectivement 43%, 57% et 53%) ;
- 20% au cours de la période 2, avec 19% dans le groupe valsartan et 21% dans le groupe placebo ;
- 58% au cours de la phase de suivi.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : une infection du tractus respiratoire supérieur, des douleurs abdominales, de la fièvre, des vomissements, une bronchite, une toux et une nasopharyngite (Tableau 6). Au total, 3 patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI (hyperkaliémie, rechute d'un syndrome néphrotique). Au total, 8 patients ont présenté un EI grave (syndrome néphrotique / rechute d'un syndrome néphrotique, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale, déshydratation, bronchospasme viral, entérite, gastrite, contusion frontale / plaie frontale, traumatisme crânien). Quatre enfants ont rapporté une augmentation de la kaliémie > 5,5 mEq/L dont 2 une hyperkaliémie ayant nécessité l'arrêt du traitement. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude ou de la phase de suivi.

**Tableau 6. Etude K2303 et sa phase de suivi – Evénements indésirables (population de tolérance)**

Catégories d'événement indésirable, n (%)	Période 1 N=74	Période 2 N=74		Phase de suivi N=66
		Valsartan n=36	Placebo n=38	
<b>Au moins un EI</b>	<b>39 (52,7)</b>	<b>7 (19,4)</b>	<b>8 (21,1)</b>	<b>38 (57,6)</b>
Fièvre	4 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (16,7)
Nasopharyngite	4 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (10,6)
Bronchite	4 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,6)
Infection du tractus respiratoire supérieur	6 (8,1)	0 (0,0)	2 (5,3)	5 (7,6)
Douleurs abdominales	5 (6,8)	1 (2,8)	1 (2,6)	1 (1,5)
Vomissement	4 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,5)
Toux	3 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,1)
<b>Arrêt du traitement en raison de la survenue d'un EI</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (2,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (3,0)</b>
<b>EI considéré comme lié au traitement</b>	<b>4 (5,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (2,6)</b>	<b>3 (4,5)</b>
<b>EI grave</b>	<b>4 (5,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (6,1%)</b>

## ► Etude K2306 et sa phase de suivi

Phase de traitement (6 semaines) : 47% des patients ont rapporté au moins un EI, avec une proportion plus faible dans le groupe traité par valsartan 4,0 mg/kg (42%) que dans le groupe traité par valsartan 0,25 mg/kg (52%). Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) ont été : infection du tractus respiratoire (6%), toux (5%), diarrhée (5%) et bronchite (4%). L'EI a été considéré comme lié au traitement pour 10 patients (8%) ; les plus fréquents ont été les vomissements (2%) et les diarrhées (2%). Quatre patients (3%) ont présenté un EI grave (notamment des bronchites) et 2 patients (2%) ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI (gonflement des yeux et hypersensibilité). Cinq enfants ont eu une augmentation de la kaliémie > 5,5 mEq/L. Aucun n'a eu une augmentation > 6,0 mEq/L.

Phase de suivi (20 semaines) : 77% des patients ont rapporté un EI. Les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) ont été : fièvre (17%), toux (9%), diarrhée (8%), infection du tractus respiratoire supérieur (8%), nasopharyngite (7,5%), vomissement (7,5%), amygdalite (7%), bronchites (6%), infection des oreilles (6%) et infection du tractus respiratoire (5%). Sept patients (6%) ont signalé un EI considéré comme lié au traitement, 6 patients (5%) un EI grave (notamment des gastroentérites) et 2 patients (2%) ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI (hyperkaliémie et syndrome néphrotique). Quatre enfants ont eu une augmentation de la kaliémie > 5,5 mEq/L, dont un une augmentation > 6,0 mEq/L.

Aucun décès n'a été rapporté durant la totalité de l'étude.

### 8.2.3.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 30 avril 2017. Les spécialités TAREG (valsartan) sont autorisées dans la population pédiatrique depuis novembre 2007 aux États-Unis. La forme en solution buvable est à ce jour autorisée dans 30 pays. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant cette période. Trois événements indésirables ont fait l'objet d'une évaluation à la demande des autorités de santé (FDA), pour la population adulte : rhabdomyolyse, maladie pulmonaire interstitielle et anémie hémolytique. Aucune mesure de minimisation du risque n'a été mise en place ; les deux premiers événements continuent d'être surveillés. Durant cette période, des mesures de sécurité ont été prises à la demande de l'EMA afin d'inclure dans le RCP :

- l'utilisation concomitante non recommandée d'aliskiren avec un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion en raison du risque accru d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale,
- la contre-indication de cette association chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 8.2.3.3 Plan de Gestion des Risques pour la population pédiatrique

Les risques identifiés potentiels intégrés dans le PGR européen de TAREG (valsartan) pour la population pédiatrique (version 7 de juin 2018) sont :

- Augmentation des enzymes hépatiques
- Insuffisance rénale
- Hypersensibilité incluant angioedème et maladie sérique
- Erreur médicamenteuse incluant surdosage

Aucun risque important identifié ni information manquante n'est mentionné dans ce PGR.

Le PGR comprenait la réalisation de 2 études, qui sont à ce jour terminées et incluses dans le RCP de TAREG (valsartan) (rectificatifs d'AMM du 09/04/2018 et du 16/09/2019) :

- l'étude CVAL489K2305 : étude de la tolérance d'une durée de 18 mois réalisée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypertension avec ou sans maladie rénale chronique.
- l'étude CVAL489K2306 : étude de la tolérance réalisée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans atteints d'hypertension artérielle avec ou sans maladie rénale chronique.

### 8.2.3.4 Données issues du RCP

#### ▮ Rubrique 4.8 Effets indésirables

##### « Population pédiatrique

[...]

L'effet antihypertenseur du valsartan chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans a été évalué dans trois études cliniques randomisées en double aveugle (chacune suivie d'une phase d'extension). Dans la première étude chez 90 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans, deux décès et des cas isolés d'élévations marquées des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec TAREG n'a pas été établi. Dans les deux études suivantes ayant randomisé 202 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus avec le traitement par valsartan.

Dans une analyse groupée des deux dernières études portant sur 202 enfants hypertendus (âgés de 1 an à moins de 6 ans), tous les patients ont reçu du valsartan en monothérapie au cours des phases en double aveugle (à l'exclusion de la période de sevrage sous placebo). Parmi ceux-ci, 186 patients ont continué dans la phase d'extension ou la phase en ouvert. Sur les 202 patients, 33 (16,3%) étaient atteints de MRC (DFG de référence < 90 ml/min). Au cours de la phase en double aveugle, deux patients (1%) ont arrêté en raison d'un événement indésirable et au cours des phases en ouvert ou d'extension, quatre patients (2,1%) ont arrêté en raison d'un événement indésirable. Au cours de la phase en double aveugle, 13 patients (7,0%) ont présenté au moins un EI. Les EI les plus fréquents étaient les vomissements n=3 (1,6%) et les diarrhées n=2 (1,1%). Il y avait un seul

effet indésirable (diarrhée) dans le groupe atteint de MRC. Au cours de la phase en ouvert, 5,4% des patients (10/186) ont eu au moins un EI. Les EI les plus fréquents ont été une diminution de l'appétit, rapportée par deux patients (1,1%). Dans la phase en double aveugle et dans les phases en ouvert, une hyperkaliémie a été rapportée pour un patient dans chaque phase. Il n'y a pas eu de cas d'hypotension ou de vertiges au cours des phases en double aveugle ou en ouvert.

L'hyperkaliémie a été plus fréquemment observée chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an à moins de 18 ans atteints de maladie rénale chronique sous-jacente (MRC). Le risque d'hyperkaliémie peut être plus élevé chez les enfants de 1 an à 5 ans que chez les enfants de 6 ans à moins de 18 ans. »

## 08.3 Résumé & discussion

La spécialité TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est, depuis 2010, indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans. En septembre 2019, elle a obtenu l'autorisation pour étendre son indication aux enfants âgés de 1 à 5 ans. La spécialité TAREG (valsartan) en solution buvable est le seul ARA II à disposer d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à l'usage pédiatrique.

L'évaluation de l'efficacité antihypertensive et de la tolérance de TAREG (valsartan) en solution buvable dans cette extension d'indication repose sur les résultats de 3 études de phase III, randomisées en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 16 à 52 semaines de suivi, réalisées chez 290 enfants hypertendus âgés de 6 mois/1 an à 5 ans :

- l'étude A2307 : 4 semaines + 52 semaines de suivi,
- l'étude K2303 : 8 semaines + 18 semaines de suivi,
- l'étude K2306 : 6 semaines + 20 semaines de suivi.

Ces trois études font partie du plan d'investigation pédiatrique du valsartan. Elles avaient pour objectif commun d'évaluer la relation dose-effet du valsartan sur la réduction de la pression artérielle systolique (PAS). Les études A2307 et K2303 avaient également pour objectif d'évaluer l'efficacité du valsartan par rapport au placebo sur un critère intermédiaire (réduction de la PAS). Les 3 phases de suivi en ouvert, non comparative, avaient pour objectif d'évaluer la tolérance du valsartan.

### ► Efficacité

Dans l'étude A2307, réalisée chez 90 patients, une diminution de la PAS moyenne de 8,5 mmHg a été observée dans les 3 groupes de doses de valsartan à la fin des 2 semaines de la période 1 par rapport aux valeurs basales (respectivement  $-8,4 \pm 8,4$  mmHg,  $-8,3 \pm 7,6$  mmHg et  $-8,6 \pm 7,55$  mmHg), sans démonstration d'une relation dose-réponse ( $p=0,716$ ). A la fin des 2 semaines de la période 2, une diminution de la PAS a été observée dans le groupe valsartan tandis qu'une augmentation de la PAS moyenne a été observée dans le groupe placebo par rapport aux valeurs de la fin de la période 1 :  $-1,5 \pm 7,9$  mmHg contre  $+1,5 \pm 7,9$  mmHg respectivement ( $p=0,0217$ ).

Dans l'étude K2303, réalisée chez 74 enfants, des réductions plus importantes de la PAS moyenne ont été observées avec la dose intermédiaire ( $-10,3 \pm 9,8$  mmHg) et élevée ( $-14,4 \pm 10,9$  mmHg) de valsartan par rapport à la faible dose ( $-8,3 \pm 10,4$  mmHg) de valsartan à la fin des 6 semaines de la période 1, sans démonstration d'une relation dose-réponse statistiquement significative ( $p=0,099$ ). A la fin des 2 semaines de la période 2, une augmentation de la PAS moyenne a été observée dans les deux groupes de traitement par rapport aux valeurs de la fin de la période 1 :  $+2,6 \pm 8,4$  mmHg dans le groupe traité par valsartan et  $+4,1 \pm 9,7$  mmHg dans le groupe traité par placebo (NS).

Les résultats des deux premières études A2307 et K2303 n'ayant pas permis de conclure sur une relation dose-effet, une nouvelle étude (K2306) a été réalisée à la demande de l'EMA.

Dans l'étude K2306, réalisée chez 127 enfants hypertendus avec ou sans maladie rénale chronique, la diminution de la PAS moyenne après 6 semaines de traitement a été significativement plus importante avec la forte dose de valsartan (4,0 mg/kg) qu'avec la faible dose de valsartan (0,25

mg/kg) :  $-8,5 \pm 1,3$  mmHg contre  $-4,1 \pm 1,3$  mmHg ( $p=0,0157$ ). La relation dose-effet du valsartan sur la réduction de la PAS a été démontrée dans cette étude ( $p=0,0012$ ). Au cours de la phase de suivi de 20 semaines supplémentaires, la diminution globale de la PAS a été de  $8,5 \pm 8,3$  mmHg.

## ► Tolérance

Le profil de tolérance observé dans cette population a été globalement similaire à celui déjà connu chez les enfants de 6 ans et plus. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le valsartan dans les trois études ont été une infection des voies respiratoires, une toux, une diarrhée, une pyrexie et une nasopharyngite.

D'après le RCP de TAREG (valsartan), l'hyperkaliémie a été plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents atteints de maladie rénale chronique sous-jacente et le risque d'hyperkaliémie peut être plus élevé chez les enfants de 1 an à 5 ans que chez les enfants de 6 ans et plus.

## ► Discussion

L'efficacité du valsartan en solution buvable dans le traitement de l'hypertension artérielle des enfants âgés de 1 à 5 ans a été démontrée sur la réduction de la pression artérielle systolique (PAS, critère intermédiaire) dans 2 études sur 3, l'une ayant démontré une diminution de la PAS versus placebo et l'autre, une relation dose-effet sur la réduction de la PAS.

Ces études présentent néanmoins les limites méthodologiques suivantes :

- La dose initiale de valsartan dans l'étude A2307 a été fixe selon deux catégories de poids ( $< 18$  ou  $\geq 18$  kg), alors que l'AMM préconise un schéma d'administration à une dose initiale à 1 mg par kg de poids corporel. De plus, certains patients inclus dans ces études ont pu recevoir des doses plus faibles que celles préconisées (0,25 mg/kg).
- Aucun contrôle des mesures hygiéno-diététiques n'a été effectué dans les études, en particulier de l'apport en sodium.
- Les causes précises de l'hypertension artérielle ne sont pas connues dans les études, alors que la quasi-totalité des enfants hypertendus de moins de 6 ans ont une hypertension artérielle secondaire ; cette imprécision ne permet pas de connaître si l'échec de contrôle de la pression artérielle pourrait être imputé à l'inefficacité du traitement ou à une cause secondaire.
- Le critère de jugement principal (variation de la PAS moyenne), critère intermédiaire, a été mesuré après une courte durée de traitement (2 à 6 semaines), alors qu'il s'agit d'une maladie chronique.
- La PAD était un critère secondaire non hiérarchisé dans les études, ce qui ne permet de le considérer qu'à titre exploratoire en l'absence de correction de l'inflation du risque alpha, alors que le chiffre de PAD est plus important que celui de PAS pour définir une HTA.
- Les patients inclus n'avaient pas de forme sévères d'HTA, ce qui limite les données dans cette population.

Enfin, aucune étude de comparaison directe de TAREG (valsartan) versus les autres antihypertenseurs disponibles n'a été réalisée dans cette population pour estimer la valeur ajoutée en termes d'efficacité ou de tolérance de TAREG (valsartan) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents, dans un contexte où ces comparaisons étaient réalisables.

En l'absence de données cliniques, l'impact de TAREG (valsartan) en solution buvable sur la morbi-mortalité des enfants traités n'est à ce jour pas démontré. La Commission souligne toutefois la difficulté d'une telle démonstration dans cette population.

De plus, TAREG (valsartan) étant déjà disponible sous forme de solution buvable dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant de 6 ans ou plus, un impact supplémentaire sur l'organisation des soins n'est pas attendu.

Malgré leurs limites méthodologiques, la Commission salue la disponibilité de données cliniques issues de phases III ayant évalué l'efficacité de TAREG (valsartan) en solution buvable dans la population pédiatrique. La Commission souligne de plus l'intérêt pratique de cette formulation de valsartan en solution buvable pour une utilisation chez de jeunes enfants. Pour rappel, TAREG (valsartan) en solution buvable est le seul médicament de la classe des ARA II à disposer d'une AMM dans le traitement de l'hypertension de l'enfant  $< 6$  ans.

En conséquence, TAREG 3 mg/ml, solution buvable apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

## 08.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou envisagée.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>2,3</sup>

La prise en charge de l'hypertension artérielle de l'enfant repose en première intention sur les mesures hygiéno-diététiques, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Un traitement pharmacologique est recommandé d'emblée en cas d'HTA symptomatique, d'HTA associée à une atteinte d'un organe cible (en particulier cerveau, œil, cœur, rein), d'HTA associée à un diabète (type 1 ou 2) ou d'HTA secondaire.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, les IEC, les ARA II, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ou les diurétiques peuvent être utilisés en première intention. En dehors des contre-indications absolues, le choix du médicament doit cibler la physiopathologie sous-jacente de la maladie hypertensive de l'enfant et la présence de maladies concomitantes.

Parmi les alternatives médicamenteuses, les antihypertenseurs sous forme de solution buvable ayant l'AMM sont : SECTRAL (acébutolol), NOYADA (captopril) et LASILIX (furosémide). A noter que la spécialité HEMANGIOL (propranolol) a obtenu un avis favorable à une RTU dans cette indication<sup>18</sup>.

**Place de TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) dans la stratégie thérapeutique : TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.**

**La spécialité TAREG en solution buvable (valsartan) est à ce jour le seul médicament appartenant à la classe des ARA II disposant d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à la population pédiatrique.**

**La Commission souligne l'intérêt pratique de cette formulation de valsartan en solution buvable pour une utilisation chez de jeunes enfants.**

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► L'hypertension artérielle des enfants peut, par ses complications cérébro ou cardiovasculaires, engager le pronostic vital.

► La spécialité TAREG 3mg/ml, solution buvable (valsartan) entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de l'hypertension artérielle.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de moins de 6 ans

<sup>18</sup> L'arrêté de prise en charge d'HEMANGIOL dans cette RTU n'est, à ce jour, pas publié au Journal Officiel.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres antihypertenseurs sous forme de solution buvable : SECTRAL (acébutolol), NOYADA (captopril), LASILIX (furosémide), HEMANGIOL (propranolol sous RTU).

► Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. La spécialité TAREG en solution buvable (valsartan) est le seul médicament appartenant à la classe des ARA II disposant d'une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant âgé de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à la population pédiatrique.

### ► **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- du risque de morbi-mortalité de ce facteur de risque,
- de la faible prévalence de l'HTA chez les enfants âgés de moins de 6 ans,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de donnée à long terme permettant de démontrer un impact du valsartan sur la morbidité ou la mortalité des enfants traités,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins, étant donné que cette spécialité est déjà disponible sous forme de solution buvable dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant de 6 ans ou plus,
- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertension artérielle des enfants âgés de moins de 6 ans.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAREG 3 mg/ml, solution buvable est important dans le traitement de l'hypertension artérielle des enfants âgés de 1 à 5 ans.**

**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 %**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**Prenant en compte :**

- la démonstration de l'efficacité à court terme du valsartan en solution buvable sur la réduction de la pression artérielle systolique (critère intermédiaire) chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans 2 études sur 3, l'une ayant démontré une diminution de la PAS versus placebo et l'autre, une relation dose-effet sur la réduction de la PAS,
  - l'absence de comparaison du valsartan par rapport aux autres antihypertenseurs disponibles dans cette population, alors que ces comparaisons étaient réalisables,
- la Commission considère que TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypertension artérielle des enfants âgés de 1 à 5 ans.**

**La Commission souligne l'intérêt pratique de cette formulation de valsartan en solution buvable pour une utilisation chez de jeunes enfants.**

## 010.3 Population cible

La population cible de TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) correspond aux enfants hypertendus âgés de 1 à 5 ans.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de l'HTA pédiatrique n'a été retrouvée. En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans l'hypertension artérielle est stable, le nombre d'enfants avec cette indication peut être approché à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2017<sup>19</sup> (ALD n°12 « hypertension artérielle sévère ») qui est de 30 enfants âgés de 0 à 9 ans (10 enfants de 0 à 4 ans et 20 enfants de 5 à 9 ans).

**Au total, la population cible de TAREG 3 mg/ml, solution buvable chez les enfants âgés de 1 à 5 ans avec hypertension artérielle est estimée à environ 30 enfants. Cette estimation ne prend pas en compte les patients âgés de 1 à 5 ans qui seraient pris en charge dans le cadre d'une autre ALD correspondant à la cause de l'HTA secondaire. Une sous-estimation ne peut être exclue.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**Malgré leurs limites méthodologiques, la Commission salue la disponibilité de données cliniques issues de phases III ayant évalué l'efficacité de TAREG (valsartan) en solution buvable dans la population pédiatrique.**

### ► Conditionnements

La Commission signale que le conditionnement en flacon multidoses avec un dispositif d'administration gradué en ml nécessitant une conversion mg en ml n'est pas adapté. Selon la dose prescrite, des manipulations multiples seront nécessaires dans la mesure où la quantité totale de solution pouvant être mesurée dans la seringue est de 5 ml. De plus, le conditionnement comporte un gobelet doseur, qui n'est pas destiné à mesurer la dose de valsartan mais au recueil de prélèvements successifs de solution par la seringue. L'ensemble de ces éléments favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. Elle souhaite par ailleurs qu'un dispositif unique d'administration soit mis à disposition.

---

<sup>19</sup> Données Medic'AM de 2017. Disponibles sur le site AMELI.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	TAREG 3 mg/ml, solution buvable 1 flacon de 160 ml (CIP : 34009 491 474 8 9)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 17/06/2010 Etat membre de référence : Suède  <b>Extension d'indication chez les enfants âgés de 1 à 5 ans : 16/09/2019</b>  TAREG 3 mg/ml fait l'objet d'un PGR européen (cf. 08.3 Tolérance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	C            Système cardiovasculaire C09        Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09C      Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II non associés C09CA     Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II non associés C09CA03   Valsartan