



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 octobre 2010

NISIS 40 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 056-3

B/56, code CIP 379 058-6

B/90, code CIP 379 060-0

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 064-6

B/90, code CIP 379 067-5

B/56, code CIP 379 065-2

NISIS 160 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 070-6

B/90, code CIP 379 073-5

B/56, code CIP 379 071-2

Laboratoires IPSEN PHARMA

valsartan

Code ATC : C09CA03

Liste I

Dates des AMM initiales (nationale) :

NISIS, comprimé pelliculé : 31 mai 2001

Date de l'extension d'indication : 5 juin 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Valsartan

1.2. Indications

« Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Post-infarctus du myocarde récent : ancienne indication

« Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).

Insuffisance cardiaque :

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés. »

1.3. Posologie

« Insuffisance cardiaque : La posologie initiale recommandée de NISIS est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée.

L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Mode d'administration : NISIS peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min.

Insuffisance hépatique : La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. NISIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase.

Patients pédiatriques : NISIS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

C	: Système cardio-vasculaire
C09	: Modificateurs du système rénine angiotensine
C09C	: Antagoniste de l'angiotensine II
C09CA	: Antagoniste de l'angiotensine II non associé
C09CA03	: Valsartan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Ce sont les autres sartans indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique:

- Candésartan (ATACAND, KENZEN), indiqué dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche ($FEVG \leq 40\%$) : en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC. Cette indication repose sur les résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added»
- Losartan (COZAAR) indiqué dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez les patients de 60 ans et plus), lorsque le traitement par IEC est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ et leur insuffisance cardiaque doit être stabilisée par traitement» : *indication non remboursée.*

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Pour cette demande d'extension d'indication le laboratoire a déposé 4 études :

- 3 études (103, 104 et 106) dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance du valsartan par rapport au placebo et au lisinopril (dans une seule étude) en termes de paramètres hémodynamiques et de performance à l'effort, réalisées sur des courtes durées (4 à 16 semaines),
- 1 étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du valsartan en association à un traitement optimal standard (TOS) de l'insuffisance cardiaque versus placebo en termes de morbi-mortalité (étude VaL-HeFT¹) chez des patients suivis en moyenne pendant 23 mois.

Compte-tenu des objectifs et de la durée des études 103, 104 et 106, seuls les résultats de l'étude de morbi-mortalité (VaL-HeFT) seront détaillés dans cet avis.

Etude VaL-HeFT

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du valsartan 160 mg/ 2 fois par jour en association à un traitement optimal standard (TOS) versus placebo en termes de réduction de la mortalité toutes causes et du nombre d'événements cardiovasculaires (ECV) majeurs chez des patients insuffisants cardiaques.

Les TOS comprenaient les molécules suivantes : diurétiques (chez 85% des patients), bêtabloquants (35%) et IEC (92%).

Méthode : étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 5 010 patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA II, III ou IV stable suivis pendant 24 mois.

Traitements :

- valsartan 160 mg/ 2 fois par jour + TOS, n=2 511,
- placebo + TOS, n=2 499.

Critères d'inclusion : adultes de 18 ans et plus avec antécédents cliniques d'insuffisance cardiaque datant d'au moins trois mois :

- avec une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, III ou IV, cliniquement stable,
- une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et une dilatation ventriculaire gauche.
- recevant depuis au moins deux mois un traitement standard optimisé incluant IEC, diurétique, digoxine et bêtabloquant.

Critères de jugement principaux : deux critères ont été définis :

- mortalité toutes causes,
- survenue du premier événement cardiovasculaire majeur, critère composite comprenant : mortalité toutes causes, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, administration intraveineuse d'un traitement inotrope ou vasodilatateur pendant au moins 4 heures sans hospitalisation.

Critères secondaires notamment, les composants du critère principal composite : mortalité toutes causes, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, administration intraveineuse d'un traitement inotrope ou vasodilatateur pendant au moins 4 heures sans hospitalisation.

1 Cohn JN et al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan on chronic heart failure. N Engl J Med 2001 ;345 :1667-75.

RESULTATS : analyse en intention de traiter (cf. Tableau 1).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables.

Les traitements concomitants étaient les suivants :

- 93% des patients étaient traités par IEC aux doses moyennes suivantes : 17 mg d'énalapril, 19 mg de lisinopril, 80 mg de captopril, 6 mg de ramipril et 23 mg de quinalapril,
- 35% des patients étaient traités par bêtabloquants : les patients ont été stratifiés en fonction de l'utilisation ou non de bêtabloquants.
- 5% des patients étaient traités par spironolactone.

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'événements observés après un suivi médian de 23 mois

	Valsartan 160mgx2 +TOS n=2 511	Placebo + TOS n=2 499	Risque relatif [IC 95%]	p
Mortalité toutes causes	495 (19,7%)	484 (19,4%)	1,02 [0,90 ; 1,15]	NS
Premier événement CV majeur :	723 (28,8%)	801 (32,1%)	0,87 [0,79 ; 0,96]	0,009
- Mortalité toutes causes	427 (17%)	419 (16,8%)	1,01 [0,88 ; 1,6]	NS
- Hospitalisation pour IC	349 (13,9%)	463 (18,5%)	0,73 [0,63 ; 0,83]	<0,001
- Arrêt cardiaque ressuscité	20 (0,8%)	30 (1,2%)	0,65 [0,37 ; 1,15]	NS
- Administration intraveineuse d'un traitement inotrope ou vasodilatateur pendant au moins 4 heures sans hospitalisation	7 (0,3%)	8 (0,3%)	0,89 [0,32 ; 2,47]	NS

Après un suivi moyen de 23 mois, aucune différence significative en termes de mortalité toutes causes n'a été observée : 495/2 511 patients (19,7%) dans le groupe valsartan + TOS versus 484/2 499 patients (19,4%) dans le groupe placebo +TOS, RR 1,02 [0,90 ; 1,15].

Une réduction significative du second critère principal composite (mortalité toutes causes, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, administration intraveineuse d'un traitement inotrope ou vasodilatateur pendant au moins 4 heures sans hospitalisation) a été observée dans le groupe valsartan 160 mgx2/j + TOS par rapport au groupe placebo +TOS : 723 événements versus 801, RR 0,87 [0,79 ; 0,96], p=0,009.

Ce résultat repose essentiellement sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui ont représenté 53% du total des événements observés.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude Val-HeFT, 159 patients (6,3%) du groupe valsartan + TOS versus 86 patients (3,5%) du groupe placebo ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables, p<0,001. Les événements indésirables les plus fréquents (>2%) ont été :

- vertiges : 442 patients (17,6%) vs 226 (9,1%),
- hypotension : 242 patients (9,7%) vs 109 (4,4%)
- altération de la fonction rénale : 98 patients (3,9%) vs 40 (1,6%)
- asthénie : 51 patients (2%) vs 36 (1,4%)
- diarrhée : 49 patients (2%) vs 25 (1%)
- hyperkaliémie : 90 patients 3,6% vs 26 (1%) (augmentation du potassium sérique de 0,12 mg/dl vs 0,07 mg/dl, p<0,001).
- augmentation de l'azotémie de 5,9 mg/dl vs 3,3 mg/dl, p<0,001,
- augmentation de créatininémie de 0,18 mg/dl vs 0,10 mg/dl, p<0,001,

3.3. Conclusion

Une étude, (Val-Heft) a comparé le valsartan 160 mg x 2/j au placebo, tous deux en association à un traitement optimal standard (TOS) de l'insuffisance cardiaque, randomisée, en double aveugle chez 5 010 patients ayant insuffisance cardiaque de classe NYHA II, III ou IV stable.

Après un suivi moyen de 23 mois, la mortalité toutes causes n'a pas été différente entre le groupe valsartan/TOS (19,7%: 495/2 511 patients) et le groupe placebo/TOS (19,4% 484/2 499 patients); RR 1,02 [0,90 ; 1,15].

Le critère principal composite (mortalité toutes causes, arrêt cardiaque récupéré, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, traitement inotrope ou vasodilatateur IV pendant au moins 4 heures sans hospitalisation) a été significativement réduit dans le groupe valsartan/TOS par rapport au groupe placebo/TOS (28,8% vs 32,1%), RR 0,87 [0,79 ; 0,96].

Cette différence est due essentiellement à la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (13,9% vs 18,5%) qui représentent 53% du total des événements observés.

Aucune comparaison directe aux autres sartans indiqués chez les patients avec insuffisance cardiaque, n'est disponible.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 1%), ont été : vertiges, hypotension, altération de la fonction rénale, asthénie, diarrhée, élévation de l'azotémie, de la créatinine et du potassium sériques.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque symptomatique est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Ces spécialités sont des traitements curatifs.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à plusieurs classes de médicaments, notamment aux diurétiques, aux IEC et aux bêtabloquants. Le valsartan a démontré un intérêt lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

Intérêt en termes de santé publique :

L'insuffisance cardiaque symptomatique est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre de cette extension d'indication, la population susceptible de bénéficier de ce traitement représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique 2004*).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité pour le valsartan par rapport aux thérapeutiques existantes.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée, en particulier en ce qui concerne le risque d'hyperkaliémie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités NISIS pour cette extension d'indication.

* Loi de Santé Publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif sur l'insuffisance cardiaque n°73 [rapport t_DREES_indicateurs - juillet 2005]

Le rapport efficacité/effets indésirables du valsartan dans cette indication est important.

Le service médical rendu par NISIS dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

NISIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ²

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%) associe la prescription d'un diurétique (thiazidique ou de l'anse), d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou d'un ARA II en cas d'intolérance à aux IEC) ainsi qu'un digitalique dans la majorité des cas. La prescription d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou névibolol) doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable», car elle permet une réduction supplémentaire de la mortalité.

Dans l'insuffisance cardiaque classe III et IV de la classification de la NYHA l'addition de spironolactone à faible dose (de 25 à 50 mg/j) est indiquée, si les patients ont une kaliémie < 5,5 mmol/l et une créatininémie < 220 µmol/l, car elle réduit la mortalité (totale et cardiovasculaire), ainsi que le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque

² Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, Société Européenne de Cardiologie. « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ». Arch Mal Cœur Vaisseaux, 2006, 99 (Suppl 2).

Dans l'insuffisance cardiaque classe II à III de la classification de la NYHA avec FEVG < 40%, les ARA II sont une alternative aux IEC en cas d'intolérance aux IEC ou en association à un IEC chez les patients restant symptomatiques sous trithérapie diurétique, IEC, bêtabloquant.. Néanmoins, ces associations ne seront envisagées qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque. Par ailleurs, la triple association valsartan/IEC/diurétique antagoniste de l'aldostérone est fortement déconseillée en raison du risque d'hyperkaliémie. Le valsartan, comme les autres ARA II indiqués dans l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec FEVG \leq 40%, peut être administré en association aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque (IEC, bêtabloquants, diurétiques, digitaliques) chez les patients ayant une intolérance aux IEC ou restant symptomatiques sous IEC et chez lesquels les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

4.4. Population cible

Dans cette indication, la population cible du valsartan est celle des patients avec une insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA et FEVG \leq 40%, présentant une intolérance aux IEC ou restant symptomatiques sous IEC et chez lesquels les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée entre 2 et 3 %^{3,4} dans la population générale soit entre 1,2 et 1,8 million de personnes en France.

Environ 50 %^{3,5} auraient une IC de classe II à III NYHA et une FEVG \leq 40% soit 600 000 à 900 000 personnes.

a) patients intolérants aux IEC

La proportion de patients intolérants aux IEC est estimée entre 5% à 10%^{6,7} soit environ 30 000 à 90 000 patients.

b) patients symptomatiques sous IEC et chez lesquels les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés. Aucune donnée n'est disponible sur la proportion de patients restant symptomatiques sous IEC et chez lesquels les bêtabloquants ne peuvent être utilisés.

La population cible de valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés est estimée entre 30 000 et 90 000 patients.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de quantifier avec précision la population cible de valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés » et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

³ Delahaye F, de Gevigney G. [Epidemiology of heart insufficiency]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2001; 50(1) : 6-11

⁴ Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29(19):2388-2442.

⁵ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2006;355 : 251-9

⁶ Bart BA. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction: results from the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors (SPICE) registry. Eur Heart J 1999;20: 1182-90

⁷ Flather MD. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000 May 6;355(9215):1575-81