



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 mars 2006

NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (373 599-5), B/30 (372 292-3), B/56 (373 602-6), B/90 (372 295-2)

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

B/28 (356 939-6), B/30 (372 290-0), B/56 (356 940-4), B/90 (371 511-3)

NISIS 160 mg, comprimé pelliculé

B/28 (356 946-2), B/30 (371 494-1), B/56 (356 947-9), B/90 (371 496-4)

Laboratoires IPSEN

valsartan

Liste I

Date de l'AMM : dernier rectificatif le 23 janvier 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : valsartan

1.2. Indications :

- Hypertension artérielle essentielle.
- **Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.**

1.3. Posologie

Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) :

Le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg (un demi-comprimé à 40 mg) deux fois par jour. La posologie sera ensuite augmentée à 40 mg, 80 mg puis 160 mg, deux fois par jour au cours des semaines suivantes. En général, un délai de deux semaines est nécessaire après le début du traitement pour atteindre la dose de 80 mg deux fois par jour. La posologie maximale recommandée de 160 mg deux fois par jour sera atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance lors de la phase d'adaptation posologique. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonction rénale, une diminution de la posologie sera envisagée.

Dans le post-infarctus du myocarde, le valsartan ne doit pas être utilisé en association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Toutefois, le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple de l'acide acétylsalicylique, d'autres antiagrégants plaquettaires, des anticoagulants oraux, des bêta-bloquants ou des statines.

L'association à d'autres traitements hyperkaliémisants ne sera envisagée qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque. Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques. En cas de réduction de la volémie (en raison par exemple d'un traitement diurétique préalable), des précautions particulières sont à respecter. L'étude VALIANT a été réalisée chez les patients à fonction rénale normale. NISIS n'est pas indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe IV (NYHA).

La tolérance et l'efficacité de NISIS n'ont pas été étudiées chez l'enfant ni l'adolescent.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005 :

C : Système cardio-vasculaire
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C : Antagonistes de l'angiotensine II
A : Antagonistes de l'angiotensine II non associés
03 : Valsartan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ATACAND et KENZEN (candésartan) ont comme indication :

« 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) »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Parmi les médicaments autres que les IEC, indiqués dans la prise en charge du post-infarctus récent avec dysfonction ventriculaire gauche : certains bêtabloquants et l'éplérénone.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les données d'efficacité et de tolérance du valsartan dans le post-infarctus récent sont issues des résultat de l'étude VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du valsartan (n= 4 909) par rapport à une association valsartan - captopril (n= 4 885) et au captopril seul (n= 4 909), chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent.

Méthodologie :

- Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle. Une analyse de non infériorité avait été prévue en cas de non supériorité du valsartan sur le captopril.
- Randomisation des patients dans un des trois groupes suivants : valsartan (dose initiale de 20 mg X 2/j jusqu'à la dose maximale de 160 mg X 2/j), captopril (dose initiale de 6,25 mg X 3/j jusqu'à la dose maximale tolérée de 50 mg X 3/j) ou association de valsartan et de captopril. Dans ce dernier groupe, la dose du valsartan a été titrée de 20 mg X 2/j jusqu'à 80 mg X2/j ; la dose de captopril a été la même que dans le groupe en monothérapie.
- Critères d'inclusion : patients avec infarctus du myocarde récent (0,5 à 10 jours avant l'inclusion), cliniquement stables et présentant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq 40% à la ventriculographie isotopique ou \leq 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste) et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.
- Critères de non inclusion : pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg et créatininémie supérieure à 221 μ mol/l. Il est à noter que l'intolérance aux IEC a été un critère de non inclusion dans cette étude.
- Critère principal d'évaluation : mortalité toutes causes confondues
- La durée moyenne du traitement a été de deux ans.

Résultats :

- Les patients appartenaient majoritairement aux classes II et III de la classification NYHA
- Parmi les patients qui prenaient toujours le traitement après 1 an, les doses journalières moyennes étaient de 247 mg dans le groupe valsartan, de 116 et 107 mg dans le groupe valsartan - captopril et de 117 mg dans le groupe captopril.
- Les traitements concomitants ont été : aspirine (85 %), bêta-bloquants (71 %), IEC (40 % à l'inclusion, 7,3 % à un an, 9,2 % à deux ans), autres antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux et statines. La population étudiée était composée de 69 % d'hommes, 94 % de Caucasiens et 53 % de patients âgés de 65 ans et plus.
- L'analyse principale a été faite en ITT. Une analyse en PP a été réalisée lors de l'exploration de non infériorité.

	Valsartan (n=4909)	Valsartan et captopril (n=4885)	Captopril (n=4909)	
Mortalité toutes causes confondues	979 (19,9%)	941 (19,3%)	958 (19,5%)	NS
Mortalité cardiovasculaire	827 (16,8%)	827 (16,9%)	830 (16,9%)	NS

- La mortalité globale a été de 19.9% dans le groupe valsartan, de 19.5% dans le groupe captopril et de 19.3% dans le groupe valsartan + captopril. Ce résultat n'a pas permis de conclure à la supériorité du valsartan ou de l'association valsartan + captopril par rapport au captopril.
- Selon le RCP, même en acceptant l'hypothèse de non infériorité du valsartan, la perte de chance inhérente à l'hypothèse de non-infériorité est considéré comme trop importante et, s'agissant de « mortalité », doit être cliniquement compensée par des avantages majeurs en termes de tolérance. Or ces avantages ne sont pas retrouvés : les effets indésirables majeurs potentiellement graves (insuffisance rénale, hypotension) sont plus fréquents avec le valsartan qu'avec le captopril.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude Valiant, le pourcentage d'arrêts définitifs du traitement en raison d'événements indésirables a été de 5.8% dans le groupe valsartan et de 7.7% dans le groupe captopril, les principales causes étant l'hypotension (1.4% contre 0.8%) et l'altération de la fonction rénale (1.1% contre 0.8%).

Une diminution des posologies pour effets indésirables a été notée chez 29,5% des patients du groupe valsartan et chez 28,3% des patients du groupe captopril, les principales causes étant l'hypotension symptomatique (12,1% contre 9.7%), l'augmentation de la créatinine (3% contre 1.9%), l'hyperkaliémie (1% contre 0.7%) et une toux sèche (1% contre 2.8%).

Les effets indésirables graves non fatals suspectés d'être liés aux médicaments de l'étude, rapportés avec une incidence $\geq 0,1\%$ et observés plus fréquemment sous valsartan que sous captopril ont été : hypotension artérielle et altération de la fonction rénale.

L'incidence des effets indésirables à type d'hypotension artérielle, d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie augmente avec l'âge dans les deux groupes. Ces effets ont été liés à la coprescription de diurétiques épargneurs de potassium.

Résultats biologiques : un doublement de la créatinine a été plus fréquemment observé chez les patients sous valsartan (4.2%), que chez ceux sous captopril (3.4%).

Selon le RCP, au cours des études effectuées avec le valsartan dans l'HTA, les effets indésirables observés ont été : céphalées, vertiges, hypotension orthostatique symptomatique, rares détériorations de la fonction rénale, en particulier en cas d'HTA traitée par diurétiques ou avec insuffisance rénale, très rares cas d'angio-oedèmes et de réactions d'hypersensibilité (maladie sérique, vascularite), hyperkaliémie.

3.3. Conclusion

Cette étude randomisée ayant inclus plus de 14 000 patients en post-infarctus récent, n'a pas permis de conclure à la supériorité du valsartan ou de l'association valsartan + captopril sur le captopril.

Selon le RCP, même en acceptant l'hypothèse de non infériorité du valsartan, la perte de chance inhérente à l'hypothèse de non-infériorité est considéré comme trop importante et, s'agissant de « mortalité », doit être cliniquement compensée par des avantages majeurs en termes de tolérance. Or ces avantages ne sont pas retrouvés : les effets indésirables majeurs potentiellement graves (insuffisance rénale, hypotension) sont plus fréquents avec le valsartan qu'avec le captopril.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le post-infarctus du myocarde récent chez des patients avec dysfonction systolique ventriculaire gauche est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital

Le valsartan est un traitement de deuxième intention réservé aux cas d'intolérance aux IEC

Chez les patients en post-infarctus récent, le valsartan s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.

Intérêt en termes de santé publique :

Le post-infarctus accompagné d'une dysfonction ventriculaire gauche est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre de cette nouvelle indication, la population susceptible de bénéficier de ce traitement étant assez restreinte (patients intolérants aux IEC), le fardeau de santé publique peut être considéré comme faible.

Le besoin de santé publique est partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

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

Le rapport efficacité /effets indésirables des ces spécialités est important

Le service médical rendu par NISIS dans cette extension d'indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La preuve de l'efficacité du valsartan est fondée sur une étude randomisée ayant inclus plus de 14 000 patients en post-infarctus récent ; elle n'a pas permis de conclure à la supériorité du valsartan ou de l'association valsartan + captopril sur le captopril.

Chez les patients en post-infarctus récent, en cas d'intolérance aux IEC, le valsartan s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.

La Commission de la Transparence considère que NISIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche dans les suites d'un infarctus du myocarde récent est une complication sévère aggravant le pronostic de ces patients. La prise en charge a pour objectif de réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les IEC, certains bêtabloquants et l'éplérenone ont fait la preuve de leur efficacité dans ces situations (la spironolactone et le candésartan ont fait la preuve de leur efficacité chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, toutes étiologies confondues)

Le valsartan peut être utilisé après un infarctus du myocarde récent, chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche, en deuxième intention, en cas d'intolérance aux IEC.

Le traitement par valsartan doit normalement être débuté entre 12 heures et 10 jours après l'infarctus du myocarde ; il ne doit pas être proposé chez des patients présentant une dysfonction rénale ou une kaliémie > 5,0 mmol/L. L'association à d'autres traitements hyperkaliémisants ne sera envisagée qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque. Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques.

4.4. Population cible

Dans cette extension d'indication, la population cible du NISIS est représentée par les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent et présentant une dysfonction ventriculaire gauche et une intolérance aux IEC.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'incidence annuelle des IDM hospitalisés serait d'environ 80 000 cas en France (registre Usik 2000)
- Parmi eux, la mortalité dans les premiers jours serait d'environ 10% (registre Usik 2000). Les survivants représenteraient ainsi environ 72 000 individus par an.
- Chez les patients ayant un infarctus, 20% à 30% (registres Grace, Usik) auraient une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, soit entre 14 400 et 21 600 patients par an.
- Dans cette population, la proportion de patients intolérants aux IEC serait de 5% à 10% (Bart, 1999 – Flather, 2000), soit 720 à 2 160 nouveaux patients par an.

En avançant l'hypothèse que ce traitement pourra être poursuivi pendant le reste de la vie des patients, soit une durée moyenne d'environ 7 ans (avis d'expert), la population cible de NISIS pourra atteindre à terme 5 000 à 15 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%