



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

valsartan / hydrochlorothiazide

NISISCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP: 34009 379 032 7 1)

B/90 (CIP: 34009 379 037 9 0)

NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP: 34009 379 041 6 2)

B/90 (CIP: 34009 379 045 1 3)

NISISCO 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP: 34009 379 048 0 3)

B/90 (CIP: 34009 379 052 8 2)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	C09DA03 (association sartan/diurétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte NISISCO, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorithiazide en monothérapie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) ; NISISCO 80/12,5 : 02/12/1997 NISISCO 160/12,5 : 16/12/2003 NISISCO 160/25 : 28/06/2002 Rectificatif le 11/12/2015 (cf. paragraphe 04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 C C09 C09D C09DA C09DA03	Système cardiovasculaire Modificateur du système rénine-angiotensine Antagoniste de l'angiotensine II associés Antagoniste de l'angiotensine II associé à un diurétique valsartan+hydrochlorothiazide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de NISISCO était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte
NISISCO, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de 9 nouvelles publications :

- 1 étude comparant différentes modalités d'administration de l'association Val/HCTZ, à savoir matinale ou vespérale¹,
- 4 études comparant l'efficacité de l'association Val/HCTZ :
 - versus valsartan et/ou l'HCTZ^{2,3,4},
 - versus l'association amlodipine/HCTZ (Aml/HCTZ)³,
 - versus la triple thérapie valsartan/amlodipine/HCTZ (Val/Aml/HCTZ)⁵,
- 4 études comparant l'efficacité du valsartan versus d'autres monothérapies (autres ARA II⁶, inhibiteurs de la rénine⁷, IEC^{8,9}, diurétiques²).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2008 au 30/04/2015). Sur cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 32,4 millions patients-années. L'exposition cumulative est de 68.3 millions patients années chez les adultes.

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant notamment les rubriques (cf. RCP en vigueur) :

- « effets indésirables », notamment ajout des hyponatrémies, dermatites bulleuses,
- « contre-indications » « mises en garde et précautions d'emploi », notamment ajout d'informations sur l'utilisation concomitante avec l'aliskiren.

Pour plus d'informations, se reporter au RCP en vigueur.

■ Les événements faisant l'objet d'une surveillance étroite pendant la période de référence sont : les rhabdomyolyses, les pneumopathies interstitielles diffuses, les anémies hémolytiques, les angioedème et les cancers.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹ Hermida R et al. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiology international*. 2011, 28:601-10.

² Izzo J et al. Treating systolic hypertension in the very elderly with valsartan-hydrochlorothiazide vs either monotherapy : ValVET primary results. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2001 ; 13:722-30.

³ Raji L, Egan B, Zappe D et al. Office and ambulatory blood pressure-lowering effects of combination valsartan/hydrochlorothiazide vs hydrochlorothiazide-based therapy in obese hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011. 13:731-8.

⁴ Duprez D et al. Effect of valsartan, hydrochlorothiazide, and their combination on 24-h ambulatory blood pressure response in elderly patients with systolic hypertension : a valVET substudy. *Blood Pressure Monitoring* 2011, 16 :186-196.

⁵ Lacourcière Y et al. 24-hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2011, 25:615-622

⁶ Takagi H, Niwa M, Mizuno Y et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Research* (2013) 36, 627-33.

⁷ Gao D et al. Aliskiren vs. Angiotensin Receptor Blockers in Hypertension : Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Hypertension*. 2011 (24):5:613-21.

⁸ Fogari R et al. Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13:1091-9.

⁹ Schaefer F et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *Journal of Hypertension* 2011, 29:2484-90.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), NISISCO a fait l'objet de 364294 prescriptions. NISISCO est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle (89% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle^{10,11,12}, et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place de NISISCO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Les spécialités NISISCO entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Les spécialités NISISCO sont des médicaments de seconde intention à réserver aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NISISCO reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

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

10 SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42(5):819-25.

11 ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

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