



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

*valsartan*

### NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30, code CIP 379 056-3

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

### NISIS 160 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 070-6

B/90, code CIP 379 073-5

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	<b>C09CA03 (valsartan)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle (NISIS 80 et 160 mg seulement).</p> <p>Post-infarctus du myocarde récent : 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).</p> <p>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. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 31/05/2001 (procédure nationale) ; Rectificatif du 14/12/2015 (cf. 04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 C C09 C09C C09CA C09CA03	Système cardiovasculaire Modificateur du système rénine-angiotensine Antagoniste de l'angiotensine II Antagoniste de l'angiotensine II non associés Valsartan

## 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 23 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de NISIS était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle (NISIS 80 et 160 mg seulement).

Post-infarctus du myocarde récent : 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Dans l'hypertension artérielle, le laboratoire a fait état de 10 nouvelles publications :

- 1 étude comparant différentes modalités d'administration de l'association Val/HCTZ, à savoir matinale ou vespérale<sup>1</sup>,
- 5 études comparant l'efficacité de l'association Val/HCTZ :
  - versus valsartan et/ou l'HCTZ<sup>2,3,4</sup>,
  - versus l'association amlodipine/HCTZ (Aml/HCTZ)<sup>3</sup>,
  - versus la triple thérapie valsartan/amlodipine/HCTZ (Val/Aml/HCTZ)<sup>5</sup>,
- 4 études comparant l'efficacité du valsartan versus d'autres monothérapies (autres ARA II<sup>6</sup>, inhibiteurs de la rénine<sup>7</sup>, IEC<sup>8,9</sup>, diurétiques<sup>2</sup>).

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

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans les indications « Post-infarctus du myocarde récent » et « insuffisance cardiaque ».

### 04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2009 au 30/04/2015). Sur cette période, l'exposition sur la période des patients au traitement est de 52 millions patients-années chez les adultes. L'exposition cumulative des patients au traitement est estimée à 109,4 millions patients-années.

■ 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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

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

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

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), NISIS a fait l'objet de 259.953 prescriptions.

NISIS est majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (82% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle<sup>10,11,12</sup>, l'insuffisance cardiaque<sup>13,14,15</sup>, le post- infarctus du myocarde<sup>16,17,18</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 mars 2011, la place de NISIS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

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.

13 ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, 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):2388-442.

14 ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.

15 NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

16 ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

17 ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

18 ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

## 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 23 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Dans l'hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Les spécialités NISIS entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Les spécialités NISIS sont des médicaments de première intention chez les adultes.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses, notamment parmi les autres sartans.

#### 5.1.2 Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▮ L'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▮ Les spécialités NISIS entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention chez les patients adulte lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés ou en association avec les IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses, notamment parmi les autres sartans.

#### 5.1.3 Dans l'infarctus du myocarde

- ▮ Les événements (décès ou complications cardiaques) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Les spécialités NISIS entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans l'extension d'indication est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NISIS reste important dans les indications 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.