

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

valsartan

TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30, code CIP : 34009 381 540 6 1

B/90, code CIP : 34009 381 543 5 1

TAREG 80 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP : 34009 381 546 4 1

B/90, code CIP : 34009 381 549 3 1

TAREG 160 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP : 34009 381 552 4 2

B/90, code CIP : 34009 381 555 3 2

TAREG 3 mg/ml, solution buvable

Flacon de 60ml, code CIP : 34009 491 474 8 9

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	C09CA03 (antagoniste de l'angiotensine II, sartan)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension : Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. - Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours). - Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes 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.

TAREG 80 mg et 160 mg, comprimé pelliculé :

- Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).
- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes 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.

TAREG 3 mg/mL, solution buvable :

Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Dates initiales (reconnaissance mutuelle) :</u> TAREG 40 mg, TAREG 80 mg et 160 mg : 31 mai 2001 TAREG 3 mg/ml solution buvable : 17 juin 2010 Rectificatifs le : TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable : 13/01/2011, 14/03/2012, 20/06/2013 ; 19/02/2014, 01/07/2014 TAREG 80 mg, comprimé pelliculé : 13/01/2011, 26/03/2012, 20/06/2013, 9/02/2014, 01/07/2014, 20/01/2014 TAREG 160 mg, comprimé pelliculé : 13/01/2011, 14/03/2012, 20/06/2013, 19/02/2014, 01/07/2014, 20/01/2014 TAREG 3 mg/ml solution buvable : 20/06/2013, 17/02/2014, 20/06/2014, 21/07/2014 (cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C09 Modificateur du système rénine-angiotensine C09C Antagoniste de l'angiotensine II C09CA Antagoniste de l'angiotensine II non associés C09CA03 valsartan

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable, TAREG 80 mg, comprimé pelliculé et 160 mg, comprimé pelliculé réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/06/2011.

Examen de la spécialité TAREG 3 mg/ml suspension buvable inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 février 2011 et son avis d'inscription pour son extension d'indication du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de TAREG était important dans les indications de leurs AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable :

- Hypertension : Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).

- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes 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.

TAREG 80 mg et 160 mg, comprimé pelliculé :

- Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).
- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes 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.

TAREG 3 mg/mL, solution buvable :

Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Dans l'hypertension artérielle, le laboratoire a fait état de 12 nouvelles publications :

- 1 étude comparant différentes modalités d'administration de l'association Val/HCTZ, à savoir matinale ou vespérale¹,
- 2 études évaluant l'efficacité et la tolérance du valsartan chez les enfants obèses et non obèses^{2,3}
- 5 études comparant l'efficacité de l'association Val/HCTZ :
 - vs valsartan et/ou l'HCTZ^{4,5,6}
 - vs l'association amlodipine/HCTZ (Aml/HCTZ)⁶,
 - vs la triple thérapie valsartan/amlodipine/HCTZ (Val/Aml/HCTZ)⁷,
- 4 études comparant l'efficacité du valsartan vs d'autres monothérapies (autres ARA II⁸, inhibiteurs de la rénine⁹, IEC^{10,11}, diurétiques⁴).

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 Wells T, Blurner J, Meyers K et al. Effectiveness and safety of valsartan in children aged 6 to 16 years with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*.. 2011, 13:357-65.

³ Meyers K et al. The efficacy and safety of valsartan in obese and non-obese pediatric hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011, 13:758-66.

⁴ 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.

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ 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.

⁹ 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.

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 29 novembre 2007 au 30 avril 2015). Pour la pédiatrie et du 1er juin 2009 au 30 avril 2015 pour les adultes). 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 chez les adultes et 4 434 patients années chez les enfants.

► 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.

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 automne 2015), TAREG a fait l'objet de 925 496 prescriptions.

TAREG est majoritairement prescrit dans les hypertensions essentielles (73% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle^{12,13,14}, l'insuffisance cardiaque^{15,16,17}, le post-infarctus du myocarde^{18,19,20} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 16 février 2011 et du 9 mars 2011, la place de TAREG 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 ses avis précédents du 16 février 2011 et du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans l'hypertension artérielle

- ▀ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Les spécialités TAREG 40, 80 et 160 mg et TAREG 3 mg/mL, solution buvable entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Les spécialités TAREG 40, 80 et 160 mg sont des médicaments de première intention chez les adultes. Chez les enfants, TAREG 3 mg/mL, solution buvable est un médicament de deuxième intention. ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses, notamment parmi les autres sartans.

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 TAREG 40, 80 et 160 mg 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.

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 TAREG 40, 80 et 160 mg 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.

Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.

17 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.

¹⁸ ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

¹⁹ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

²⁰ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TAREG 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.