



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

fosinopril

FOZITEC 10 mg, comprimé sécable

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 001 9 6)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 002 5 7)

FOZITEC 20 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 003 1 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 004 8 6)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	C09AA09 (fosinopril)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertension artérielle. Insuffisance cardiaque congestive »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 4 mars 1992 (procédure nationale) Rectificatifs et teneur 10 octobre 2013 et 23 octobre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09A Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés C09AA Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) seuls C09AA09 fosinopril

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de FOZITEC était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRRER couvrant la période du 3 juillet 2012 au 2 juillet 2015). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 1 662 225 patients. Sur cette période, 1 577 cas médicalement confirmés ont été notifiés. Parmi ces cas, 79 ont été considérés comme graves et 1 498 comme non graves.

Les risques importants identifiés suivants faisaient déjà l'objet d'une surveillance particulière au début de la période de référence du PBRRER :

- Angio-œdème
- Réaction anaphylactique
- Hypotension
- Hépatotoxicité
- Insuffisance rénale
- Neutropénie/agranulocytose
- Hyperkaliémie
- Utilisation pendant la grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestre)

Suite à l'analyse du PBRRER, les risques de réaction anaphylactique, d'angio-œdème, d'hépatotoxicité et d'insuffisance rénale ne feront plus l'objet d'une surveillance particulière en l'absence de nouvelle information.

Par ailleurs, au cours de cette période, un nouveau signal a été détecté, les hallucinations, pour lesquelles le PRAC a initié une évaluation en mai 2015 pour l'ensemble des IEC. Néanmoins, les éléments de preuve étaient limités pour confirmer le lien de causalité entre fosinopril et les hallucinations. Cet événement fera l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du programme de pharmacovigilance du laboratoire.

Au cours de cette période, le CCDS a été mis à jour en date du 29 janvier 2015 pour inclure les informations suivantes :

- Rubrique contre-indications :
 - o Ajout d'informations concernant l'angio-œdème, la contre-indication au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse et l'utilisation concomitante d'un IEC avec des médicaments à base d'aliskiren chez les patients avec un diabète sucré sous-jacent ou une insuffisance rénale.
- Rubrique mise en garde et précautions d'emploi :
 - o Mise en garde sur une prévalence plus forte d'angio-œdème dans la population noire recevant un IEC.
 - o Mise en garde de l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone
- Rubrique Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
 - o Addition d'une interaction entre IEC et antidiabétiques oraux
 - o Addition d'une interaction concernant l'utilisation concomitante d'un IEC avec un inhibiteur de l'angiotensine II ou aliskiren.
- Rubrique Effets indésirables
 - o Ajouts d'effets indésirables (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) rapportés pendant la surveillance post-commercialisation.

► Modification du RCP depuis le précédent renouvellement d'inscription :

Rectificatif du 23 octobre 2014 : mise en œuvre des recommandations de l'arbitrage européen concernant la réévaluation des données de pharmacovigilance et d'efficacité concernant l'ensemble des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine. Cette mise à jour fait suite à la réévaluation du PRAC qui a conclu que ce rapport bénéfice risque d'une inhibition double du système rénine-angiotensine (bithérapie par IEC, ARA II ou aliskiren) demeurerait favorable mais que le RCP de ces produits devait être mis à jour pour prendre en compte ce risque.

Rectificatif du 10 octobre 2013 : harmonisation de l'information médicale des spécialités à base de fosinopril.

Procédures en cours dans le cadre de l'AMM: Une variation de type II a été déposée le 18 décembre 2015 afin de mettre à jour les annexes avec le Core Company Data Sheet ainsi que la recommandation Thesaurus de l'ANSM. Les sections 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde, 4.5 Interactions et la section 4.8 Effets indésirables sont impactées.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), FOZITEC a fait l'objet de 92 463 prescriptions. FOZITEC est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle (65% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2,3}, l'insuffisance cardiaque^{4,5,6} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 février 2011, la place de FOZITEC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ 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.

² 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.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

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 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans l'hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Les spécialités FOZITEC entrent dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▶ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Les spécialités FOZITEC entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

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