



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

hydrochlorothiazide / lisinopril dihydraté

ZESTORETIC 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 537 2 0)

B/90 (CIP : 34009 371 539 5 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C09BA03
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 17/04/1989 Rectificatif du 09/04/2014 : suite aux recommandations du Pharmacovigilance Working Party de juillet 2011 concernant les spécialités à base de lisinopril, modification de la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » du RCP.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 C système cardiovasculaire C09 substances actives sur le système rénine-angiotensine C09B inhibiteurs de l'enzyme de conversion, associations C09BA inhibiteurs de l'enzyme de conversion, associations C09BA03 lisinopril et diurétiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de ZESTORETIC restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. »

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 (PSUR couvrant la période du 22 février 2011 au 21 février 2015).

L'analyse annuelle des données de pharmacovigilance ont conduit à des modifications du Core Data Sheet :

2011-2012 :

- mise à jour de la rubrique « Effets indésirables » par les ajouts suivants concernant la myopie et le glaucome aigu par fermeture de l'angle pour toutes les spécialités du laboratoire renfermant de l'hydrochlorothiazide. La variation d'implémentation déposée le 29/06/2011 est toujours en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.

2013-2014 :

- mise à jour des données relatives à l'association à l'aliskiren (rubriques « contre-indications », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). La variation d'implémentation déposée le 11/09/2013 est toujours en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.
- mise à jour de la rubrique « effets indésirables » par les ajouts suivants : pour l'hydrochlorothiazide de « lupus érythémateux cutané et lupus érythémateux systémique », et pour le lisinopril de « hallucinations ». La variation d'implémentation déposée le 16/10/2013 est toujours en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.

2014-2015 :

- mise à jour du rapport efficacité/effets indésirables relatif au double blocage du système rénine-angiotensine (cf infra)¹. La variation faisant suite à un article 31 et déposée le 03/10/2014 est toujours en cours d'évaluation par l'ANSM.
- mise à jour de la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » par l'ajout de la mention « un traitement concomitant avec un activateur tissulaire du plasminogène pourrait augmenter le risque d'angio-œdème ». La variation d'implémentation déposée le 16/03/2015 est toujours en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.
- mise à jour des interactions du lisinopril avec l'association triméthoprime + sulfaméthoxazole et mise à jour des interactions de l'hydrochlorothiazide¹. La variation d'implémentation déposée le 28/08/2015 est toujours en cours d'évaluation par l'ANSM.

ZESTORETIC ne fait pas l'objet d'un plan de gestion des risques, toutefois des risques ont été identifiés et sont suivis :

- Risques importants identifiés :
- Lisinopril
 - o Sécrétion inappropriée de vasopressine,
 - o Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone,
 - o Toux.
- Lisinopril et hydrochlorothiazide
 - o Déséquilibre hydro-électrolytique,
 - o Diminution de la clairance rénale du lithium,
 - o Troubles orthostatiques et hypotension,
 - o Hypersensibilité, y compris angio-œdème,
 - o Hépatite et jaunisse,

¹ En cours de validation

- Pancréatite,
- Altération de la fonction rénale,
- Utilisation chez le patient diabétique,
- Malformation fœtale et mortalité pendant la grossesse,
- Réactions cutanées,
- Utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Pendant la période couverte par le dernier PBRE, aucune information significative concernant ces risques n'a été identifiée.

La réévaluation par le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) du rapport efficacité/effets indésirables du double blocage du système rénine-angiotensine a conclu à l'ajout de :

- une contre-indication de l'utilisation concomitante de l'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'insuffisance rénale ou de diabète,
- une forte recommandation de ne pas utiliser l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de néphropathie diabétique,
- une utilisation déconseillée du double blocage chez tous les autres patients.

Dans les situations exceptionnelles où le double blocage doit être réalisé, il est nécessaire qu'il soit mis en place par un spécialiste et que soit renforcée la surveillance biologique (kaliémie et créatininémie) et clinique (tension artérielle). Enfin, des libellés spécifiques ont été proposés pour candésartan et valsartan dans le contexte de leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque.

Par conséquent, l'information de ces médicaments (RCP et notices) sera modifiée en conséquence.

L'avis du PRAC a été entériné par le CHMP lors de sa réunion du 19 au 22 Mai 2014. La variation d'implémentation est toujours en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.

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

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), ZESTORETIC a fait l'objet de 188 328 prescriptions.

ZESTORETIC est majoritairement prescrit dans les hypertensions essentielles (46% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

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

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

² SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

³ 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;34:2159-219.

⁴ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

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

- ▮ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Les spécialités ZESTORETIC constituent un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- ▮ ZESTORETIC, association fixe de lisinopril et d'hydrochlorothiazide est un médicament de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (lisinopril). Cette association n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbidité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZESTORETIC 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 l'indication 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.