

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

03 octobre 2012

APROVEL 75 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 380 145 6 3)

B/90 (CIP : 34009 380 146 2 4)

APROVEL 150 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 380 147 9 2)

B/90 (CIP : 34009 380 148 5 3)

APROVEL 300 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 380 149 1 4)

B/90 (CIP : 34009 380 151 6 4)

SANOFI AVENTIS France

DCI	irbésartan
Code ATC (2012)	C09CA04 (Antagonistes de l'angiotensine II non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Aprovel est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Il est également indiqué dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure)	27/08/1997 (Procédure centralisée) <u>Modifications de RCP depuis la dernière évaluation :</u> 04/08/08 : 4.3 Contre-indications 04/08/08 et 28/10/10 : 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi 28/12/07 et 28/10/10 : 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement, 28/10/10 : 4.8 Effets indésirables
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC (2012)	C C09 C09C C09CA C09CA04	Système cardiovasculaire Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Antagonistes de l'angiotensine Antagonistes de l'angiotensine non associés irbésartan
---------------------------	--------------------------------------	--

02 CONTEXTE

Examen du renouvellement d'inscription des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 29/10/2007 (JO du 06/11/2007)

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Aprovel est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Il est également indiqué dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur. »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

20 juin 2007 :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités des conditionnements B/30 et B/90 en remplacement des conditionnements par B/28 et B/84.

Conclusion de la Commission : SMR important et absence d'ASMR (niveau V).

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 publications^{1,2,3,4} issues d'une recherche bibliographique. Ces publications n'apportent pas de nouvelles données quant à l'efficacité de l'irbésartan.

05.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12 août 2006 au 11 août 2009).

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de signal particulier depuis le dernier avis de la Commission de la transparence.

► Par ailleurs, depuis la dernière réévaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- 04/08/08 : 4.3 Contre-indications, ajout de la contre-indication d'APROVEL au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse,
- 04/08/08 et 28/10/10 : 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi,
- 28/12/07 et 28/10/10 : 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement, utilisation déconseillée lors du 1^{er} trimestre,
- 28/10/10 : 4.8 Effets indésirables, modifications mineures.

Le détail des modifications apportées se trouve dans le tableau comparatif joint en annexe I.

► Enfin, une méta-analyse⁵ qui montrait un risque légèrement augmenté d'apparition de cancer avec les antagonistes de l'angiotensine II a été publiée en 2010. Suite à cela, l'EMA a réalisé une revue des publications disponibles sur ce risque. Elle conclut en 2011⁶ au faible niveau de preuve de cette méta-analyse et à une absence de lien prouvé entre les antagonistes de l'angiotensine II et l'occurrence de nouveaux cancers.

Au total, l'ensemble de ces données n'est pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour APROVEL.

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA 02/2012), Les spécialités APROVEL ont fait l'objet de 1 866 000 prescriptions. La répartition selon les dosages, les conditionnements et les indications est présentée dans le tableau ci-dessous.

Les prescriptions sont faites dans 94% des cas par le médecin généraliste.

¹ Gao D et al. Aliskiren vs. Angiotensin Receptor Blockers in Hypertension: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hypertens* 2011 ; 24 :613-21.

² Palatini P et al. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbésartan or ramipril : results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010 ; 24:93-103.

³ Nixon RM et al. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension : a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract* ; 2009, 63 :766-75.

⁴ Bakris GL et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk : results of the IMROVE trial. *Kidney Int* 2007 ; 72:879-85.

⁵ Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010 ; 11:627-36.

⁶ European Medicines Agency, Questions and answers on the review of angiotensin II receptor antagonists and the risk of cancer. 2011

	Prescriptions CMA/FEV/12	Pourcentage
APROVEL	1 866 000	
CPR PELLIC 150MG B/30	398 000	100%
Hypertension essentielle primitive	361 000	90,7%
CPR PELLIC 150MG B/90	418 000	100%
Hypertension essentielle primitive	375 000	89,7%
CPR PELLIC 300MG B/30	393 000	100%
Hypertension essentielle primitive	365 000	92,9%
CPR PELLIC 300MG B/90	343 000	100%
Hypertension essentielle primitive	310 000	90,4%
CPR PELLIC 75MG B/30	183 000	100%
Hypertension essentielle primitive	134 000	73,2%
CPR PELLIC 75MG B/90	131 000	100%
Hypertension essentielle primitive	103 000	78,6%

05.4 Stratégie thérapeutique

Les dernières recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques ont été prises en compte^{7,8,9}. Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place d'APROVEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011; 343:d4891

⁸ Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, et al; Canadian Hypertension Education Program. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol*. 2011; 27:415-433.

⁹ Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27:2121-2158

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
 - ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
 - ▶ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
 - ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
 - ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
-
- ▶ Les patients diabétiques hypertendus présentent un risque accru de complications micro et macrovasculaires (en particulier rétinopathies et néphropathies).
 - ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
 - ▶ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
 - ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.
 - ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que :

- Le service médical rendu par APROVEL 75, 150 et 300 mg reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Le service médical rendu par APROVEL 150 et 300 mg reste important dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur.

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%

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Conditionnements**

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

Annexe I : Tableau comparatif des RCP

MENTIONS LEGALES COMPLETES Aprovel™ (irbésartan) 75 mg, 150 mg, 300 mg comprimés pelliculés 2007-08 V1	MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES Aprovel™ (irbésartan) 75 mg, 150 mg, 300 mg comprimés pelliculés 2011-06 V3	Modifications et date de rectificatifs
<p>Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients »). Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et Allaitement »).</p>	<p>Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients »). Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et Allaitement »).</p>	<p>Ajout Rectif du 04/08/2008</p>
<p>Allaitement (voir rubrique « Grossesse et Allaitement »).</p>	<p>Allaitement (voir rubrique « Grossesse et Allaitement »).</p>	<p>Suppression Rectif 28/10/2010</p>
<p>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...]</p>	<p>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] <i>Grossesse:</i> les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) dont Aprovel ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques « Contre-Indications et « Grossesse et allaitement »).</p>	<p>Ajout Rectif du 04/08/2008</p>
<p>Grossesse et allaitement : <u>Grossesse :</u> Aprovel est contre-indiqué (voir rubrique « Contre-indications ») au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Au cours des deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent entraîner une insuffisance rénale foetale ou néonatale, une hypoplasie crânienne foetale voire même la mort du fœtus. Par mesure de précaution, l'irbésartan ne devra, de préférence, pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, l'irbésartan devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris</p>	<p>Fécondité Grossesse et allaitement : <u>Grossesse :</u> Aprovel est contre-indiqué (voir rubrique « Contre-indications ») au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Au cours des deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent entraîner une insuffisance rénale foetale ou néonatale, une hypoplasie crânienne foetale voire même la mort du fœtus. Par mesure de précaution, l'irbésartan ne devra, de préférence, pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, l'irbésartan devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris pendant une</p>	<p>Ajout fécondité Rectif du 28/10/2010</p>

<p>pendant une longue période.</p>	<p>longue période.</p> <p>L'utilisation des ARAll est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation des ARAll est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p>Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAll soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.</p> <p>L'exposition aux ARAll au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »).</p> <p>En cas d'exposition aux ARAll à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.</p> <p>Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques « Contre-Indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p>	<p>Ajout de cet encadré Rectificatif du 28/12/2007</p>
<p><u>Allaitement</u> :</p> <p>Aprovel est contre-indiqué pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'irbésartan est excrété dans le lait maternel humain. L'irbésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique « Contre-indications »).</p>	<p><u>Allaitement</u> :</p> <p>Aprovel est contre-indiqué pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'irbésartan est excrété dans le lait maternel humain. L'irbésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique « Contre-indications »).</p> <p>Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Aprovel au cours de l'allaitement, Aprovel n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement</p>	<p>Var II/132 – 06/2011</p> <p>Changement du libellé Rectif du 28/10/2010</p>

	des nouveau-nés et des prématurés. On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat, ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).	Ajout Rectificatif 17/6/2011
	<u>Fécondité</u> L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fécondité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).	Rectificatif 06/2011
<u>Effets indésirables :</u> [...]	<u>Effets indésirables :</u> [...]	Beaucoup d'informations ont été déplacées dans cette rubrique « Effets indésirables ». Seules les informations nouvelles apparaissent en surligné
La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.	La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.	

<p>Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché; ils proviennent de déclarations spontanées si bien que la fréquence de ces effets indésirables ne peut-être déterminée:</p> <p><u>Affections du système nerveux:</u> Céphalées</p> <p><u>Affections de l'oreille et du conduit auditif:</u> Acouphènes</p> <p><u>Affections gastro-intestinales:</u> Dysgeusie</p> <p><u>Affections du rein et des voies urinaires:</u> Altération de la fonction rénale incluant des cas d'insuffisance rénale aiguë chez des patients à risque (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</u> Vascularite leukocytoclasique</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</u> Arthralgie, myalgie (associée dans certains cas à une augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase), crampes musculaires</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</u> Hyperkaliémie</p> <p><u>Affections du système immunitaire:</u> Cas de réactions d'hypersensibilité, tels que rash, urticaire, angio-oedème, ont été rapportés</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u> Hépatite, anomalie de la fonction hépatique</p>	<p><u>Investigations:</u> Très fréquent: Une hyperkaliémie* est survenue plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) est survenue chez 29,4% (c'est-à-dire très fréquemment) des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22% des patients du groupe placebo.</p> <p>Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) est survenue chez 46,3% des patients du groupe irbésartan et 26,3% des patients du groupe placebo.</p> <p>Fréquent: des augmentations significatives de la créatine kinase plasmatique ont été observées fréquemment (1,7%) chez les sujets traités par irbésartan. Aucune de ces augmentations n'a été associée à des événements musculo-squelettiques cliniquement identifiables.</p> <p>Chez 1,7% des patients hypertendus ayant une atteinte rénale diabétique avancée traitée par l'irbésartan, une diminution de l'hémoglobine*, non cliniquement significative a été observée.</p>	<p>Paragraphe déplacé Rectificatif 28/10/2010</p>
<p>Enfants: dans une étude randomisée ayant inclus 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables liés au traitement rapportés pendant la phase en double aveugle de 3 semaines ont été les suivants: céphalées (7,9%), hypotension (2,2%), vertiges (1,9%), toux (0,9%). Dans la période en ouvert de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques les plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5%) et des valeurs de CK augmentées chez 2% des enfants recevant le produit.</p>	<p>Enfants- Populations pédiatriques: Dans une étude randomisée ayant inclus 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suyvants ont été liés au traitement rapportés pendant la phase en double aveugle de 3 semaines ont été les suivants: céphalées (7,9%), hypotension (2,2%), vertiges (1,9%), toux (0,9%). Dans la période en ouvert de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques les plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5%) et des valeurs de CK augmentées chez 2% des enfants recevant le produit.</p>	<p>Changement Rectificatif du 28/10/2010</p>