

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **RASILEZ** (aliskiren), **RASILEZ HCT** (aliskiren/hydrochlorothiazide), inhibiteur de la rénine, en association ou non à un diurétique

#### **Intérêt clinique insuffisant dans le traitement de l'hypertension artérielle pour justifier le maintien du remboursement**

### L'essentiel

- ▶ RASILEZ a l'AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.
- ▶ RASILEZ HCT à l'AMM chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
- ▶ Les nouvelles données confirment l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) quel que soit le profil des patients étudiés (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, âgés avec d'autres facteurs de risque).
- ▶ Le profil de tolérance a été régulièrement réévalué compte tenu des effets indésirables observés dans les études, avec l'ajout récent des dyspnées et des hyponatrémies.

### Stratégie thérapeutique

- Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, IEC, sartans, bêtabloquants). Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes, utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisés : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
L'aliskiren est le seul représentant de la classe des inhibiteurs de la rénine. Compte-tenu de :
  - une efficacité démontrée uniquement sur la pression artérielle, critère de substitution,
  - l'absence de bénéfice de l'aliskiren, par rapport au placebo, en termes de prévention des événements cardiovasculaires associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) quel que soit le profil des patients étudiés (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, âgés avec d'autres facteurs de risque),
  - nombreuses alternatives disponibles et notamment des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes,
  - profil de tolérance de l'aliskiren avec notamment des angio-oedèmes, des hyperkaliémies et des atteintes rénales/insuffisances rénales, risques importants identifiés, qui restent suivis dans le cadre du PGR,
  - un profil de tolérance régulièrement réévalué compte tenu des effets indésirables observés dans les études, avec l'ajout récent des dyspnées et des hyponatrémies,l'utilisation de l'aliskiren, seul ou en association à l'hydrochlorothiazide, pourrait être une perte de chance pour les patients.  
En conséquence, les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.

## Données cliniques

- Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, dans les études disponibles, il a été démontré une efficacité dose-dépendante de RASILEZ et de RASILEZ HCT en termes de réduction de la pression artérielle diastolique (PAD – critère de jugement principal). Les résultats observés sur la pression artérielle systolique (PAS - critère de jugement secondaire) ont été cohérents avec ceux obtenus sur la PAD.
- L'effet de l'aliskiren sur la morbi-mortalité n'a à ce jour été démontré dans aucune des 4 études réalisées et ce, quelle que soit la population dans les études suivantes :
- ALTITUDE, réalisée chez des patients diabétiques de type II avec une atteinte rénale, a été arrêtée prématurément, en raison de l'augmentation dans le groupe aliskiren :
  - du nombre d'événements composant le critère principal combiné : décès cardiovasculaires, mort subite ressuscitée, IDM et AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois). Après un suivi médian de 32,9 mois, aucune différence significative n'a été observée versus placebo
  - d'un excès du nombre d'AVC (critère secondaire) observés dans le groupe aliskiren: 144 patients (13,4%) du groupe aliskiren et 113 patients (12,6%) du groupe placebo, HR 1,29 [1,01 ; 1,65], p=0,043,
  - d'un excès d'effets indésirables observés dans le groupe aliskiren : hyperkaliémies, hypotensions et atteintes rénales.
- ASTRONAUT, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, a montré qu'après 6 mois de traitement, le critère de jugement principal combiné (décès cardiovasculaire ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque) n'a pas été différent entre aliskiren et placebo. Ces résultats ont été confirmés à après 12 mois de suivi.
- APOLLO, réalisée chez des patients âgés de plus de 65 ans avec pré-HTA ou hypertendu avec PA <160 mmHg., a montré qu'après 6 mois, le critère de jugement principal combiné défini par décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou insuffisance cardiaque (n= 25 événements au total) n'a pas été différent entre les groupes aliskiren et placebo.
- ATMOSPHERE, réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque, a montré qu'après un suivi médian de 36,6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitements (aliskiren versus énalapril + aliskiren).
- Le profil de tolérance de l'aliskiren a été régulièrement revu, compte tenu des effets indésirables observés dans les études avec notamment l'ajout de:
  - la contre-indication de l'association à un ARAII ou un IEC chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et à ne pas recommander cette association chez les autres patients,
  - précautions d'emploi en cas d'association à un AINS, en raison du risque d'hyperkaliémie et de l'impact négatif sur la fonction rénale.
  - effets indésirables : dyspnées, hyponatrémies.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par les spécialités RASILEZ et RASILEZ HCT est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au maintien de la prise en charge à en ville et à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2016 (CT-15609) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »