

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

RASILEZ 150 mg, comprimés pelliculés

Boîtes de 30 (CIP : 34009 399 008 4 1)

RASILEZ 300 mg, comprimés pelliculés

Boîtes de 30 (CIP : 34009 399 009 0 2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Aliskiren
Code ATC (2013)	C09XA02 (inhibiteur de la rénine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes »

SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RASILEZ (aliskiren) : - reste insuffisant chez les patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II), y compris chez les patients diabétiques ou avec atteinte rénale, - modéré chez les autres patients, c'est à dire chez les patients non contrôlés par les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbidimortalité (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) utilisés seuls ou associations et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (IEC ou ARA II).
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu de la démonstration d'efficacité de l'aliskiren uniquement sur la pression artérielle et de l'absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) de l'aliskiren par rapport au placebo, chez des patients traités conjointement par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (études ALTITUDE et ASTRONAUT), l'aliskiren (RASILEZ) ne peut être utilisé qu'après échec des 5 autres classes d'antihypertenseurs utilisées seuls ou en associations et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (ARA II ou IEC).
Recommandations	La commission souhaite réévaluer ce dossier dans un an sur la base des données de tolérance collectées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 22 août 2007 Depuis le précédent avis de la Commission, RASILEZ (aliskiren) a fait l'objet d'une mise à jour de son plan de gestion des risques (cf. paragraphe 4.2.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 C : Système cardio-vasculaire C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09X : Autres modificateur du système rénine angiotensine C09XA : Inhibiteurs de la rénine C09XA02 : aliskiren

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/07/2009 par arrêté du 13/07/2009.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

Deux études (Basile 2011¹, Black 2010²) qui ont comparé respectivement l'hydrochlorothiazide (HCT) et l'aliskiren en monothérapie à l'association aliskiren/HCT en termes de réduction de la pression artérielle chez des patients hypertendus suivis pendant 4 à 12 semaines. Elles confirment la supériorité de l'association aliskiren+HCT sur l'aliskiren seul en termes de réduction de la pression artérielle.

Compte-tenu de leur durée de 4 à 12 semaines, ces études ne renseignent pas sur l'effet en morbi mortalité de l'aliskiren chez patients non contrôlés par les cinq classes d'antihypertenseurs ayant

¹ Basile et al. Comparison of Aliskiren/Hydrochlorothiazide Combination Therapy With Hydrochlorothiazide monotherapy in Older Patients With Stage 2 Systolic Hypertension: Results of the ACTION Study. J Clin Hypertens. 2011;13 :162-9.

² Black et al. Aliskiren Alone or in Combination With Hydrochlorothiazide in Patients With the Lower Ranges of Stage 2 Hypertension: The ACQUIRE Randomized Double-Blind Study. J Clin Hypertens 2010;12:917-26 .

démontré leur efficacité en termes de morbidimortalité (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants), utilisées seules ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II).

Une étude chez les insuffisants cardiaques donc hors AMM (étude ASTRONAUT³)

Cette étude randomisée en double-aveugle a comparé l'aliskiren au placebo, tous deux en association aux traitements standards, chez 1 615 patients hémodynamiquement stables, hospitalisés pour insuffisance cardiaque.

Après 6 mois, le critère principal combiné, décès cardiovasculaire ou re-hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a pas été différent entre aliskiren et placebo: 24,9% versus 26,5%, HR 0,92 [0,76 ; 1,12], NS. Ces résultats ont été confirmés à après 12 mois de suivi : 35% versus 37,3% ; HR 0,93 [0,79 ; 1,09], NS.

Cette étude confirme ceux de l'étude ALTITUDE (cf. avis RASILEZ du 6 février 2013) à savoir 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, cf. paragraphe 4.2) chez des patients majoritairement traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude).

04.2 Tolérance

4.2.1. Données issues des études cliniques

Etude ASTRONAUT :

Des effets indésirables ont été observés chez 82,9% patients du groupe aliskiren et 82,3% du groupe placebo. Les événements indésirables plus fréquents avec aliskiren qu'avec placebo ont été :

- hyperkaliémies : 20,9% versus 17,5%, HR 1,19 [0,98 ; 1,46], NS,
- altération de la fonction rénale ou insuffisance rénale : 16,6% versus 12,1%, HR 1,37 [1,08 ; 1,75], p=0,01,
- hypotension : 17,1% versus 12,6%, HR 1,36 [1,07 ; 1,72], p=0,01.

Les arrêts de traitements pour effets indésirables ont été plus fréquents avec aliskiren qu'avec placebo : 11,8% versus 7,4%, p=0,003.

4.2.2. Données issues des PSUR

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) relatif à RASILEZ (aliskiren) couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 718 311 patient-années. Au cours de cette période, 4 342 effets indésirables ont été rapportés dont 1 860 présentaient un critère de gravité.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés ont été :

- des augmentations de la créatinine,
- des hyperkaliémies,
- des hypotensions,
- des AVC.

Prenant en compte les résultats de l'étude ALTITUDE, le profil de tolérance de l'aliskiren a été modifié. **Le PGR de l'aliskiren comprend désormais un suivi de ces nouveaux risques identifiés :**

- événements cardiovasculaires,
- infarctus du myocarde aigu,
- hémorragies gastro-intestinales,
- AVC.

³ Gheorghiadu et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA 2013 ;309 :1125-35

D'autres événements précédemment identifiés continuent à être suivis, il s'agit :

- diarrhée,
- angioedème et réactions anaphylactiques,
- cancer,
- arythmies cardiaques,
- hyperplasie colorectale,
- colite ischémique,
- hyperkaliémie,
- perte de conscience, syncope,
- insuffisance rénale,
- élévation des enzymes hépatiques.

Ce PGR a également identifié des informations manquantes quant à l'effet de l'aliskiren :

- sur la grossesse,
- dans la population pédiatrique,
- chez les patients avec dysfonction rénale sévère ou avec hypertension réno-vasculaire,
- sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire,
- l'utilisation à long terme de l'association avec les inhibiteurs du système rénine angiotensine ou les inhibiteurs calciques,
- les données à long terme dans certains sous-groupes de patients (diabétiques, antécédents de maladie cardiovasculaires...).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2013), RASILEZ a fait l'objet de 423 925 prescriptions. RASILEZ est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (87% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique^{4,5,6}

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

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.

⁴ Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC), J Hypertens 2007 ;25 :1013-85.

⁵ Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". J Hypertens 2009 ;27:2121-2158.

⁶ Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehs092

Place de RASILEZ :

Compte-tenu de la démonstration d'efficacité de l'aliskiren uniquement sur la pression artérielle, de l'absence de bénéfice en prévention cardiovasculaire et d'un risque accru d'hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension de l'aliskiren, par rapport au placebo (études ALTITUDE et ASTRONAUT), chez des patients traités conjointement par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine, l'aliskiren (RASILEZ) ne peut être utilisé qu'après échec des 5 autres classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) utilisées seuls ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (ARA II ou IEC).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

05.1 Service Médical Rendu

► L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation 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.

► Compte tenu :

- de l'observation, dans une étude clinique de morbi-mortalité (ALTITUDE), d'un excès d'événements cardiovasculaires (AVC), et d'une incidence plus élevée des événements indésirables, déjà connus avec l'aliskiren, (hyperkaliémie, atteinte rénale, hypotension), par rapport au placebo, chez des patients co-traités par un autre bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (ARA II ou un IEC),
- de la confirmation de l'absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire dans l'étude ASTRONAUT associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) de l'aliskiren, par rapport au placebo, chez des patients traités majoritairement par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude),

le rapport efficacité/effets indésirables de RASILEZ en cas de double blocage du SRAA est défavorable.

► Par ailleurs, en l'absence de données disponibles, l'utilisation de l'aliskiren est déconseillée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ; son rapport efficacité/effets indésirables chez ces patients ne peut donc pas être établi.

Pour les autres patients, compte-tenu :

- de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren, démontré sur des courtes durées chez ces patients,
- de l'absence de données à long terme disponibles pour l'aliskiren,
- de l'absence de démonstration d'efficacité de l'aliskiren en termes de morbi-mortalité,
- du profil de tolérance de l'aliskiren,

le rapport efficacité/effets indésirables de RASILEZ est moyen.

► L'aliskiren est un antihypertenseur qui doit être réservé en dernière intention pour les patients non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs (seules ou associées) ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité et non traités par un autre inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RASILEZ (aliskiren) :

- reste insuffisant chez les patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II), y compris chez les patients diabétiques ou avec atteinte rénale,
- est modéré chez les autres patients, c'est à dire chez les patients non contrôlés malgré l'utilisation des cinq classes précitées, utilisées seules ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (IEC ou ARA II).

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission confirme son avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics chez les patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II) et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics chez les autres patients.

► **Taux de remboursement proposé : 30%** uniquement chez les patients hypertendus non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants), ne recevant pas un inhibiteur du système rénine angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II).

► **Conditionnements** : adaptés aux conditions de prescription.

► **Demande de la Commission** :

La commission souhaite réévaluer ce dossier dans un an sur la base des données de tolérance collectées.