

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

RASILEZ HCT 150 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30, code CIP : 34009 392 151 6 7

RASILEZ HCT 150 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30, code CIP : 34009 392 152 2 8

RASILEZ HCT 300 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30, code CIP : 34009 392 153 9 6

RASILEZ HCT 300 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30, code CIP : 34009 392 154 5 7

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Aliskiren / hydrochlorothiazide
Code ATC (2008)	C09XA52 (inhibiteur de la rénine en association)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu, à l'initiative de la Commission de la transparence (en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale). Renouvellement d'inscription.
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. RASILEZ HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. RASILEZ HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association »

SMR	La Commission considère que le SMR de RASILEZ HCT est : - 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, - insuffisant chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie. - modéré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie ou en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose que dans RASILEZ HCT.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu de la démonstration d'efficacité de l'aliskiren, associée à l'hydrochlorothiazide uniquement sur la pression artérielle et des résultats observés dans les études de morbi-mortalité ALTITUDE et ASTRONAUT qui ont démontré une 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, cette association (RASILEZ HCT) ne peut être utilisée qu'après échec des 5 autres classes d'antihypertenseurs qui ont démontré leur efficacité et morbi-mortalité (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). De plus cette association est réservée aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'aliskiren. Chez les patients non contrôlés par un traitement par un diurétique, d'autres classes d'antihypertenseurs doivent être préalablement utilisées ; cette association n'y a donc pas de place. Cette association fixe peut également être utilisée en substitution, chez des patients dont la pression artérielle est contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose.
Recommandations	La Commission souhaite réévaluer ce dossier dans un an sur la base des données de tolérance collectées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 16/01/2009 Rectificatifs 2013 : ajout des mentions et contre-indications relatives au double-blocage et aux patients insuffisants rénaux notamment. L'AMM de RASILEZ HCT est associée à un PGR qui a fait l'objet d'une mise à jour depuis le précédent avis de la commission compte-tenu, notamment, des résultats de l'étude ALTITUDE (cf. paragraphe 9.2.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC (2013)	C	: Système cardiovasculaire
	C09	: Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
	C09X	: Autres modificateur du système rénine angiotensine
	C09XA	: Inhibiteurs de la rénine
	C09XA52	: aliskiren et hydrochlorothiazide

02 CONTEXTE

Considérant l'avis rendu par la Commission de la transparence pour RASILEZ en date du 6 février 2013 qui a pris en compte les données cliniques issues de l'étude ALTITUDE et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de la spécialité RASILEZ HCT (association fixe d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide).

Le renouvellement de l'inscription de ces spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/08/2009 (JO du 25/08/2009) est également effectué dans cet avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

RASILEZ HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

RASILEZ HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Rasilez HCT est d'un comprimé par jour.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie : Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié. Rasilez HCT 150 mg /12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 150 mg ou l'hydrochlorothiazide 12,5 mg

en monothérapie. Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Rasilez HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie en traitement de substitution : Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasilez HCT contenant les mêmes doses de composants.

Populations particulières

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasilez HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²).

L'utilisation concomitante de Rasilez HCT et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : Rasilez HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Patients âgés de 65 ans et plus : La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Rasilez HCT chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

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 démontré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes dans des essais cliniques.

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 des 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.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

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;34:2159-219..

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'aliskiren (RASILEZ) est le seul représentant de la classe des inhibiteurs de la rénine actuellement disponible. Les comparateurs de RASILEZ HCT (Aliskiren + HCTZ) sont les autres médicaments antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement en termes de réduction de la pression artérielle utilisés en association avec l'hydrochlorothiazide (ESIDREX dans le cas d'une association libre).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Alpha-bloquants**					
ALPRESS (prazosine) Pfizer	non	Hypertension artérielle	18/07/2012	SMR important après avoir envisagé toutes les alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaires	oui
MINIPRESS (prazosine) Cutis	non	Hypertension artérielle	20/06/2011	SMR insuffisant	non
EUPRESSYL MEDIATENSYL (urapidil) Takeda	non	Hypertension artérielle	05/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
Antihypertenseurs d'action centrale**					
ALDOMET (methyldopa) Iroko Products Ld	non	Hypertension artérielle modérée à sévère	06/03/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
CATAPRESSAN (clonidine) Boehringer Ingelheim	non	Hypertension artérielle	04/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
HYPERIUM (rilménidine) Servier	non	Hypertension artérielle	09/03/2011	SMR modéré	oui
PHYSIOTENS (moxonidine) Abbott	non	Hypertension artérielle	09/03/2011	SMR modéré	oui
Antihypertenseurs d'action centrale en association fixe					
TENSIONORME (bendrofluméthiazide, Réserpine) Lisa-Pharm	non	Hypertension artérielle	20/02/2008	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui

*classe pharmaco-thérapeutique ** à associer à l'hydrochlorothiazide (ESIDREX) en association libre.

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	oui	
Autriche	oui	
Belgique	oui	
Espagne	oui	
Finlande	non (non commercialise)	-
Grèce	oui	
Irlande	oui	-
Italie	oui	-
Luxembourg	oui	
Norvège	non (non commercialise)	-
Pays-Bas	oui	
Portugal	oui	
Royaume-Uni	non (non commercialise)	-
Suisse	oui	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	27/05/2009 Inscription
Indication	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. RASILEZ HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. RASILEZ HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association »
SMR	Important
ASMR	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun des composants pris séparément

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni des études qui ont évalué l'efficacité de RASILEZ HCT en termes de réduction de la pression artérielle :

- deux études (Basile 2011⁴, Black 2010⁵) qui ont comparé respectivement l'efficacité de l'hydrochlorothiazide (HCT) et de l'aliskiren en monothérapie à l'association aliskiren + HCT, réalisées chez des patients hypertendus suivis pendant 4 à 12 semaines.
- deux études (Towsend 2011⁶ et Ferdinand 2011⁷), qui ont comparé l'efficacité de l'aliskiren + HCT à l'amlodipine seule chez des patients hypertendus suivis pendant 8 semaines.
- Une étude (Whaley-Connell 2011⁸), qui a comparé l'efficacité de l'aliskiren + HCT au ramipril seul réalisée chez des patients hypertendus suivis pendant 8 semaines.
- Deux études (Geiger 2009⁹ et Lacourcière 2012¹⁰), qui ont comparé l'efficacité d'une trithérapie contenant de l'aliskiren à des bithérapies contenant chacun des composants de la trithérapie réalisée chez des patients hypertendus suivis pendant 8 semaines.

Une synthèse des résultats de l'étude ALTITUDE¹¹, détaillée dans l'avis du 6 février 2013 relatif à RASILEZ (aliskiren) chez des patients hypertendus et de l'étude ASTRONAUT¹², réalisée chez les patients insuffisants cardiaques (hors AMM) sera également présentée ci-après.

09.1 Efficacité

9.1.1. Etudes sur la réduction de la pression artérielle

Etude versus aliskiren seul

L'étude Black 2010⁵ confirme l'efficacité significativement supérieure de l'association aliskiren + HCT versus aliskiren seul en termes de réduction de la pression artérielle.

Etude versus HCT seul

Les études Basile 2011⁴ confirme l'efficacité significativement supérieure de l'association aliskiren + HCT versus HCT seul en termes de réduction de la pression artérielle.

Etudes versus amlodipine seule

Les études Townsend 2011⁶ et Ferdinand 2011⁷ ont évalué l'efficacité de l'association aliskiren + HCT versus amlodipine seule en termes de réduction de la pression artérielle (PAS) chez 860 patients diabétiques (études Townsend) ou 332 patients afro-américains (étude Ferdinand) ; les traitements ont été administrés en titration forcée.

⁴ 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. March 2011.

⁵ 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. The Journal of Clinical Hypertension. December 2010.

⁶ Townsend et al. Comparison of Aliskiren/Hydrochlorothiazide Combination Therapy and Amlodipine Monotherapy in Patients With Stage 2 Systolic Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Hypertens. 2011;13:889–897

⁷ Ferdinand et al. Peripheral and Central Blood Pressure Responses of Combination Aliskiren/Hydrochlorothiazide and Amlodipine Monotherapy in African American Patients With Stage 2 Hypertension: The ATLAAS Trial. Clin Hypertens. 2011;13:366–375.

⁸ Whaley-Connell et al. Central Pressure and Biomarker Responses to Renin Inhibition with Hydrochlorothiazide and Ramipril in Obese Hypertensives: The ATAIN Study. Cardiorenal Med 2011;1:53–66

⁹ Geiger et al. Combination Therapy With Various Combinations of Aliskiren, Valsartan, and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients Not Adequately Responsive to Hydrochlorothiazide Alone. J Clin Hypertens 2009;11:324–332.

¹⁰ Lacourcière et al. Clinic and ambulatory blood pressure lowering effect of aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide combination in patients with moderate-to-severe hypertension: a randomized active-controlled trial. J Hypertens 2012, 30:2047–2055

¹¹ Parving HH et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. NEJM online, november 3, 2012.

¹² Gheorghiade et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA, March 20, 2013

Après 8 semaines de traitement :

- dans l'étude Townsend, une réduction significativement supérieure de la PAS a été observée dans le groupe aliskiren + HCT versus le groupe amlodipine : -28,8 mmHg versus -26,2 mmHg, $p < 0,05$,
- dans l'étude Ferdinand, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Etudes versus ramipril seul :

L'étude Whaley-Connell 2011⁸ a évalué l'efficacité de l'association aliskiren + HCT versus ramipril seul en termes de réduction de la pression artérielle (PAS) chez 386 patients obèses ; les traitements ont été administrés en titration forcée.

Après 8 semaines de traitement, une réduction significativement supérieure de la PAS a été observée dans le groupe aliskiren + HCT versus le groupe ramipril : -27,9 mmHg versus -16,4 mmHg, différence -11,5 mmHg [-14,6 ; -8,4], $p < 0,0001$.

Etudes comparant des bi ou trithérapies :

L'étude Geiger 2009⁹ a comparé différentes associations : aliskiren + valsartan + HCT, aliskiren + HCT, valsartan + HCT et HCT 25 mg seul. L'efficacité de ces traitements a été évaluée en termes de réduction de la pression artérielle (PAD) chez 641 patients non contrôlés après 4 semaines de traitement par HCT 25 mg (95 mmHg < PAD < 110 mmHg).

Après 8 semaines de traitement, les résultats de cette étude confirment l'efficacité significativement supérieure d'une trithérapie (aliskiren + valsartan + HCT) par rapport à une bithérapie (valsartan + HCT ou aliskiren + HCT) chez des patients non contrôlés par une monothérapie d'HCT 25 mg en termes de réduction de PAD.

De même l'étude Lacourcière¹⁰ a comparé différentes associations : aliskiren + amlodipine + HCT, aliskiren + HCT, amlodipine + HCT et aliskiren + amlodipine. L'efficacité de ces traitements a été évaluée en termes de réduction de la pression artérielle (PAD et PAS) chez 1 191 patients avec hypertension modérée à sévère ; les traitements ont été administrés en titration forcée.

Après 8 semaines de traitement, les résultats de cette étude confirment l'efficacité significativement supérieure d'une trithérapie (aliskiren + amlodipine + HCT) par rapport à une bithérapie (aliskiren + HCT ou aliskiren + amlodipine ou amlodipine + HCT) chez des patients avec hypertension modérée à sévère.

Compte tenu de leur durée (4 à 8 semaines), ces études, qui ont évalué l'efficacité de l'aliskiren en association à l'HCT et/ou au valsartan ou à l'amlodipine, uniquement en termes de réduction de la pression artérielle par rapport à d'autres comparateurs actifs (amlodipine, ramipril, valsartan, utilisés seuls ou en association), ne permettent pas de fournir des données rassurantes chez 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).

9.1.2. Etudes de morbi-mortalité

Etude ALTITUDE (cf. avis de la commission du 6/02/2013 relatif à RASILEZ)

« L'aliskiren (RASILEZ) est disponible sur le marché depuis 2008 dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle ».

Depuis sa commercialisation, une étude de morbi-mortalité (l'étude ALTITUDE) a apporté des éléments nouveaux :

L'objectif de cette étude était de comparer aliskiren au placebo, tous deux en association à un traitement conventionnel comprenant un IEC ou un ARA II, en termes de morbi-mortalité chez des diabétiques de type II avec une atteinte rénale. Le critère principal de jugement était combiné associant décès cardiovasculaires, mort subite ressuscitée, IDM ou AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois.

Cette étude a été arrêtée à la deuxième analyse intermédiaire, 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): 748 patients (17,5%) du groupe aliskiren versus 686 (16%) du groupe placebo : HR 1,107 [0,996 ; 1,231], NS.
- 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.

Compte tenu de ces résultats et suite à une réévaluation conduite par l'EMA, des contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et des effets indésirables ont été ajoutés dans l'AMM de RASILEZ.

Après un suivi médian de 32,9 mois :

- Le nombre d'événements composant le critère principal combiné observé a été de : 783 patients (18,3%) dans le groupe aliskiren et de 732 (17,1%) dans le groupe placebo : HR 1,08 [0,98 ; 1,20], NS.
- Des AVC (critère secondaire) ont été observés chez 147 patients (3,4%) du groupe aliskiren et 122 patients (2,8%) du groupe placebo, HR 1,22 [0,96 ; 1,55], NS,
- Des arrêts cardiaques ressuscités (critère secondaire) ont été observés chez 19 patients (0,4%) du groupe aliskiren et 8 patients (0,2%) du groupe placebo, HR 2,40 [1,05 ; 5,48], $p=0,04$.

Ces observations ont conduit l'EMA à :

- contre-indiquer l'association de l'aliskiren avec un ARAII ou un IEC chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et à ne pas recommander cette association chez les autres patients,
- ajouter des précautions d'emploi en cas d'association d'aliskiren avec un AINS en raison du risque d'hyperkaliémie et de l'impact négatif sur la fonction rénale. »

Etude ASTRONAUT

Cette étude randomisée en double-aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'aliskiren à un placebo, en association aux traitements standards, en termes de décès cardiovasculaire ou de re-hospitalisation pour insuffisance cardiaque (critère principal combiné), chez 1 615 patients hémodynamiquement stables, hospitalisés pour insuffisance cardiaque.

Après un suivi de 12 mois, aucune réduction significative des décès cardiovasculaire ou re-hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a été mise en évidence entre les groupes : 283 événements (35%) dans le groupe aliskiren versus 301 (37,3%) dans le groupe placebo, HR 0,93 [0,79 ; 1,09], NS.

Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude ALTITUDE concernant l'absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension, cf. paragraphe 4.2) de l'aliskiren, par rapport au placebo, chez des patients majoritairement traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude).

09.2 Tolérance

9.2.1. Issues des études cliniques

Etudes sur la réduction de la pression artérielle :

Ces études n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Compte-tenu de leur durée de suivi limitée (4 à 12 semaines), ces études ne permettent de connaître la tolérance à long terme de l'association aliskiren+HCT chez les patients avec HTA.

Etude ALTITUDE (cf. avis de la commission du 6/02/2013 relatif à RASILEZ)

« En termes de tolérance, les données de l'étude ALTITUDE ont également mis en évidence, notamment lorsque l'aliskiren est associé à un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II) chez les patients diabétiques avec atteintes rénales :

- Un nombre plus important d'AVC et une augmentation d'événements indésirable à type d'hypotension et d'hyperkaliémie.
- Des altérations de la fonction rénales, incluant des insuffisances rénales aiguës. »

Etude ASTRONAUT

Dans cette étude, des effets indésirables ont été observés chez 1 337 patients (82,6%) : 670 (82,9%) patients du groupe aliskiren et 667 (82,3%) du groupe placebo. Les événements indésirables significatifs les plus fréquents 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 significativement plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo : 11,8% versus 7,4%, p=0,003.

9.2.2. Issues des PSUR

L'analyse des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) relatif à RASILEZ HCT couvrant la période du 18 janvier 2008 au 18 janvier 2013, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 600 656 patient-années. Au cours de cette période, 3 733 effets indésirables ont été rapportés dont 1 535 graves.

En ce qui concerne, les effets indésirables graves identifiés dans les études ALTITUDE et ASTRONAUT, leurs fréquences ont été les suivantes :

- AVC : 36 cas notifiés correspondant à un taux de notifications de 0,60 cas/1 000 patients années,
- Atteintes rénales : 45 cas, 0,75 cas /1 000 patients-années,
- Hyperkaliémies : 25 cas, 0,42 cas/1 000 patients années,
- Hypotensions : 137 cas, 2,28 cas / 1 000 patients années.

Au cours de cette période, 42 décès ont été observés dont 1 lié au traitement (par hyperkaliémie).

Dans le RCP, le profil de tolérance de RASILEZ HCT a été modifié compte tenu des résultats de l'étude ALTITUDE.

Par ailleurs, l'analyse du dernier PSUR a révélé un nouveau signal relatif à des événements hépatiques (élévations des enzymes hépatiques).

Le PGR de RASILEZ HCT comprend désormais un suivi de nouveaux risques identifiés :

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

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

- diarrhées,
- angioœdème et réactions anaphylactiques,
- hyperkaliémie,
- insuffisance rénale,
- hypotension incluant perte de conscience/syncope.

Les risques potentiels suivants continuent également à être suivi ::

- hyperplasie colorectale,
- colite ischémique,
- hémorragies gastri-intestinales,
- cancer,
- arythmies cardiaques,
- élévation des enzymes hépatiques.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), RASILEZ HCT a fait l'objet de 175 653 prescription et est majoritairement prescrit dans les hypertension artérielles (94% des prescriptions).

09.4 Résumé & discussion

Principaux résultats d'efficacité :

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni sept études qui ont évalué l'efficacité de RASILEZ HCT en termes de réduction de la pression artérielle (Basile 2011, Black 2010, Townsend 2011, Ferdinand 2011, Whaley-Connell 2011, Geiger 2009 et Lacourcière 2012). Ces études confirment la supériorité de l'association aliskiren + HCT sur l'aliskiren seul et sur l'HCT seul ainsi que la supériorité d'une trithérapie d'antihypertenseurs par rapport à une bithérapie en termes de réduction de la pression artérielle.

Le laboratoire a également fait état de deux études de morbidimortalité : ALTITUDE et ASTRONAUT :

1. L'étude ALTITUDE qui a comparé aliskiren au placebo, tous deux en association à un traitement standard comprenant un IEC ou un ARA II chez des diabétiques de type II ayant une atteinte rénale. Le critère principal de jugement était combiné associant décès cardiovasculaires, mort subite ressuscitée, IDM ou AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale ou mort rénale, doublement de la créatininémie persistant pendant au moins 1 mois.

Cette étude a été arrêtée à la deuxième analyse intermédiaire, en raison d'un excès, dans le groupe aliskiren par rapport au groupe placebo:

- d'événements composant le critère principal : 748 patients (17,5%) versus 686 (16%): HR 1,107 [0,996 ; 1,231], NS.
- d'AVC : 144 patients (13,4%) versus 113 patients (12,6%) du groupe placebo, HR 1,29 [1,01 ; 1,65], p=0,043,
- d'effets indésirables: hyperkaliémies, hypotensions et atteintes rénales.

Compte tenu de ces résultats et suite à une réévaluation conduite par l'EMA, des contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et des effets indésirables ont été ajoutés dans l'AMM de RASILEZ.

Après un suivi médian de 32,9 mois, il persiste un excès dans le groupe aliskiren par rapport au groupe placebo :

- d'événements composant le critère principal: 783 patients (18,3%) versus 732 (17,1%) : HR 1,08 [0,98 ; 1,20], NS.
- d'AVC : 147 patients (3,4%) versus 122 patients (2,8%), HR 1,22 [0,96 ; 1,55], NS,

- d'arrêts cardiaques ressuscités : 19 patients (0,4%) versus 8 patients (0,2%), HR 2,40 [1,05 ; 5,48], p=0,04.

2. L'étude ASTRONAUT qui a comparé l'aliskiren au placebo, tous deux en association aux traitements standards, chez 1615 patients hémodynamiquement stables hospitalisés pour insuffisance cardiaque (indication hors AMM).

Après un suivi de 12 mois, le critère principal de jugement combiné associant décès cardiovasculaire ou re-hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a pas été différent entre aliskiren et placebo : 283 (35%) versus 301 (37,3%) HR 0,93 [0,79 ; 1,09], NS.

Principaux résultats de tolérance :

Les études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité sur la réduction de la pression artérielle, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Néanmoins, compte-tenu de leur durée de suivi limitée (4 à 12 semaines), ces études ne permettent pas de justifier de la tolérance à long terme de l'aliskiren chez les hypertendus.

L'étude ALTITUDE a mis en évidence, en particulier lorsque l'aliskiren est associé à un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II) chez les patients diabétiques avec atteintes rénales :

- une augmentation des hypotensions, des hyperkaliémies,
- et des altérations de la fonction rénale, incluant des insuffisances rénales aiguës.

Dans l'étude ASTRONAUT, des effets indésirables ont été observés chez 1 337 patients (82,6%) : 670 (82,9%) patients du groupe aliskiren et 667 (82,3%) du groupe placebo. Cette étude a mis en évidence :

- des hyperkaliémies : 20,9% versus 17,5%, HR 1,19 [0,98 ; 1,46], NS,
- des altérations de la fonction rénale ou des insuffisances rénales : 16,6% versus 12,1%, HR 1,37 [1,08 ; 1,75], p=0,01,
- des hypotensions : 17,1% versus 12,6%, HR 1,36 [1,07 ; 1,72], p=0,01.
- des arrêts de traitements pour EI : 11,8% vs 7,4%, p=0,003.

L'analyse du dernier PSUR a révélé un nouveau signal relatif à l'élévation des enzymes hépatiques.

Discussion :

L'incidence plus élevée des événements indésirables, déjà connus avec l'aliskiren, (hyperkaliémies, atteintes rénales, hypotensions) observée dans l'étude ALTITUDE a été confirmée dans l'étude ASTRONAUT. Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude ALTITUDE concernant 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 majoritairement par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (85% des patients de l'étude).

De plus, compte tenu de leur durée (4 à 8 semaines), les études, qui ont évalué l'efficacité de l'aliskiren en association à l'HCT et/ou au valsartan ou l'amlodipine, en termes de réduction de la pression artérielle par rapport à d'autres comparateurs actifs (amlodipine, ramipril, valsartan, utilisés seuls ou en association), ne permettent pas de fournir des données rassurantes chez 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), tenant compte des recommandations et des contre-indications de l'AMM comme ceci était précisé dans l'avis du 6 février 2013 relatif à RASILEZ (aliskiren).

Enfin, l'efficacité de l'association aliskiren + HCT (RASILEZ HCT) en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas fait état d'étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

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.

Place de RASILEZ HCT :

Compte-tenu

- de la démonstration d'efficacité de l'aliskiren, associée à l'hydrochlorothiazide uniquement sur la pression artérielle
- de l'absence de bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque accru 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, **l'association (RASILEZ HCT) ne peut être utilisée qu'après échec des 5 autres classes d'antihypertenseurs utilisées seuls ou en association entre elles et non traités par un autre inhibiteur du SRAA (ARA II ou IEC).**

Dans le contexte précité, RASILEZ HCT pourra être utilisée, ci-dessus, en substitution chez des patients dont la pression artérielle est contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose et chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie

Chez les patients non contrôlés par un diurétique, d'autres classes d'antihypertenseurs doivent être préalablement utilisées ; RASILEZ HCT n'a donc pas de place dans ce contexte.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 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 HCT en cas de double blocage du SRAA est défavorable.

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 associé à l'hydrochlorothiazide, démontré des périodes allant jusqu'à 8 semaines,
- 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 HCT est moyen.

► L'aliskiren, en association fixe à l'hydrochlorothiazide 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). En termes de stratégie thérapeutique, si l'hydrochlorothiazide peut être ajouté en cas d'insuffisance ou d'échec de l'équilibre tensionnel d'un patient déjà traité par l'aliskiren, l'inverse n'est pas adapté.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'hypertension artérielle essentielle et les pathologies cardiovasculaires pour lesquelles elle représente un facteur de risque est important.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable à l'hypertension artérielle constitue un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO * et de la loi de santé publique).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance) .

En conséquence, la spécialité RASILEZ HCT ne présente pas d'intérêt de santé publique pour dans cette indication.

* GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RASILEZ HCT, association fixe d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide est :

- **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,**

- insuffisant chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans ces populations, la Commission donne un 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.

Par ailleurs, la Commission considère que le service médical rendu par RASILEZ HCT, est modéré :

- chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'aliskiren en monothérapie,
- chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide, co-administrés à la même dose que dans RASILEZ HCT.

Dans ces populations, 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.

► **Taux de remboursement proposé : 30%**

011.2 Population cible

La population cible de RASILEZ correspond aux patients non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité, non traités par une monothérapie ou une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II) et non traitée par de l'hydrochlorothiazide. Elle inclut aussi les patients dont la pression artérielle est équilibrée par l'association libre des composants de RASILEZ HCT.

La prévalence de l'HTA en France est estimée entre 12 et 14 millions de patients adultes^{13,14}.

A titre d'information, une étude non publiée sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2010) montre que :

- 77% des patients reçoivent un traitement médicamenteux antihypertenseur,
- près de 60 % d'entre eux sont traités par l'association d'au moins deux antihypertenseurs,
- un IEC ou ARA II est prescrit dans 43 % des prescriptions et dans près de 90 % des prescriptions incluant une bithérapie fixe.

La proportion de patients concernée par cette spécialité n'est pas précisément quantifiable sur la base des données disponibles.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► **Demande de la Commission :**

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

¹³ Wagner A. et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA Study. Journal of hypertension 2011 ; 29 : 43-50.

¹⁴ Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 478