



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

valsartan / hydrochlorothiazide

COTAREG 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP : 34009 381 558 2 2

B/90, code CIP : 34009 381 563 6 2

COTAREG 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP : 34009 381 566 5 2

B/90, code CIP : 34009 381 570 2 4

COTAREG 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP : 34009 381 573 1 4

B/90, code CIP : 34009 381 577 7 2

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	C09DA03 (association sartan/diurétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. COTAREG, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Dates initiales (reconnaissance mutuelle) :</u> COTAREG 80/12,5 : 25/09/1997 COTAREG 160/12,5 : 16/12/2003 COTAREG 160/25 : 28/06/2002 Rectificatifs : (cf. paragraphe 4.2) COTAREG 80/12,5 comprimé pelliculé : 13/02/2012, 20/06/2012, 17/04/2012, 10/10/2013, 23/05/2014, 01/07/2014 COTAREG 160/12,5 comprimé pelliculé : 13/02/2012, 20/06/2012, 17/04/2012, 08/10/2013, 23/05/2014, 01/07/2014 COTAREG 160/25 comprimé pelliculé : 27/02/2012, 20/06/2012, 17/04/2012, 08/10/2013, 23/05/2014, 01/07/2014, 02/06/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C09 Modificateur du système rénine-angiotensine C09D Antagoniste de l'angiotensine II associé C09DA Antagoniste de l'angiotensine II associé à un diurétique C09DA03 Valsartan + hydrochlorothiazide

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 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de COTAREG était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
COTAREG, association à dose fixe, est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Dans l'hypertension artérielle, le laboratoire a fait état de 12 nouvelles publications :

- 1 étude comparant différentes modalités d'administration de l'association Val/HCTZ, à savoir matinale ou vespérale¹,
- 2 études évaluant l'efficacité et la tolérance du valsartan chez les enfants obèses et non obèses^{2,3}
- 5 études comparant l'efficacité de l'association Val/HCTZ :
 - vs valsartan et/ou l'HCTZ^{4,5,6}
 - vs l'association amlodipine/HCTZ (Aml/HCTZ)⁶,
 - vs la triple thérapie valsartan/amlodipine/HCTZ (Val/Aml/HCTZ)⁷,
- 4 études comparant l'efficacité du valsartan vs d'autres monothérapies (autres ARA II⁸, inhibiteurs de la rénine⁹, IEC^{10,11}, diurétiques⁴).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 30 avril 2015 pour les spécialités COTAREG). Sur cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 32,4 millions patients-années. L'exposition cumulative est de 68.3 millions patients-années chez les adultes.

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant notamment les rubriques (cf. RCP en vigueur) :

- « effets indésirables », notamment ajout des hyponatrémies, dermatites bulleuses,
- « contre-indications » « mises en garde et précautions d'emploi », notamment ajout d'informations sur l'utilisation concomitante avec l'aliskiren.

Pour plus d'informations, se reporter au RCP en vigueur.

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

¹ Hermida R et al. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiology international*. 2011, 28:601-10.

² Wells T, Blurner J, Meyers K et al. Effectiveness and safety of valsartan in children aged 6 to 16 years with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011, 13:357-65.

³ Meyers K et al. The efficacy and safety of valsartan in obese and non-obese pediatric hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011, 13:758-66.

⁴ Izzo J et al. Treating systolic hypertension in the very elderly with valsartan-hydrochlorothiazide vs either monotherapy : ValVET primary results. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2001 ; 13:722-30.

⁵ Duprez D et al. Effect of valsartan, hydrochlorothiazide, and their combination on 24-h ambulatory blood pressure response in elderly patients with systolic hypertension : a valVET substudy. *Blood Pressure Monitoring* 2011, 16 :186-196

⁶ Raji L, Egan B, Zappe D et al. Office and ambulatory blood pressure-lowering effects of combination valsartan/hydrochlorothiazide vs hydrochlorothiazide-based therapy in obese hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011. 13:731-8.

⁷ Lacourcière Y et al. 24-hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2011, 25:615-622

⁸ Takagi H, Niwa M, Mizuno Y et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Research* (2013) 36, 627-33.

⁹ Gao D et al. Aliskiren vs. Angiotensin Receptor Blockers in Hypertension : Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Hypertension*. 2011 (24):5:613-21.

¹⁰ Fogari R et al. Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13:1091-9.

¹¹ Schaefer F et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *Journal of Hypertension* 2011, 29:2484-90.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), COTAREG a fait l'objet de 1 181 113 prescriptions.

COTAREG est majoritairement prescrit dans les hypertensionns essentielles (82% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle^{12,13,14}, et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 9 mars 2011, la place de COTAREG dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Les spécialités COTAREG entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Les spécialités COTAREG sont des médicaments de seconde intention à réserver aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COTAREG 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 les indications 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.

12 SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42(5):819-25.

13 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(28):2159-219.

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