

NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable

NISIS 80 mg et 160 mg, comprimé pelliculé

Rapport public d'évaluation (juin 2006)

INTRODUCTION

Le 25 janvier 2006, sur la base des résultats de l'étude VALIANT, une extension d'indication a été octroyée au laboratoire Beaufour Ipsen Pharma pour les spécialités NISIS 40 mg comprimé pelliculé sécable et NISIS 80 mg et 160 mg, comprimé pelliculé dans le « *Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1.)* »

Ces spécialités ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication « *Hypertension artérielle essentielle* », le 31 mai 2001. A cette époque, le comprimé dosé à 40 mg n'était pas sécable. Le principe actif de ces spécialités est le valsartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial du valsartan. Toutefois, afin de pouvoir respecter le schéma posologique recommandé pour cette nouvelle indication, le comprimé dosé à 40 mg a été modifié afin d'ajouter une barrette de rupture ; une demande de sécabilité a été déposée et a reçu un avis favorable du groupe pharmaceutique en avril 2004.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du valsartan.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion). Toutefois, l'initiation du traitement nécessitant une dose de 20 mg, des données pharmacocinétiques permettant de faire le lien entre la gélule dosée à 20 mg ayant été utilisée dans l'étude VALIANT et le ½ comprimé dosé à 40 mg qui sera utilisé en France ont également été déposées.

3.1 DONNEES PHARMACOCINETIQUES

Les données versées au dossier : 1/ étude cinétique 604 comparant un comprimé dosé à 320 mg (commercialisé aux Etats-Unis mais non disponible en France) à deux gélules dosées à 160 mg, 2/ essai VAL489E2301 comparant la biodisponibilité de deux prototypes de comprimés dosés à 20 mg de valsartan à celle d'une gélule de 20 mg et montrant une biodisponibilité systématiquement plus faible avec les comprimés, ne permettent pas de comparaison directe de la biodisponibilité du ½ comprimé à 40 mg (qui sera utilisé en pratique courante) à la gélule dosée 20 mg (utilisée lors de l'essai VALIANT).

Toutefois, il a été considéré que l'utilisation du ½ comprimé à 40 mg (20 mg de valsartan) étant transitoire car ce dosage n'est utile que dans la phase d'initiation du traitement pour

des raisons de tolérance, le risque de bio-inéquivalence serait vraisemblablement sans conséquences cliniques sur l'efficacité du traitement une fois l'augmentation progressive de la dose réalisée.

3.2 RECHERCHE DE DOSE

Dans l'étude VALIANT, la dose initiale recommandée de valsartan était de 20 mg deux fois par jour. La posologie était ensuite augmentée en fonction de la tolérance à intervalles d'au moins 2 semaines à 40 mg, 80 mg puis 160 mg, pour atteindre la posologie maximale recommandée de 160 mg deux fois par jour en environ 3 mois. Aucune étude dose/effet n'a été spécifiquement réalisée.

3.3 EFFICACITE

L'étude VALIANT était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle.

Objectif de l'étude VALIANT

L'étude VALIANT avait plusieurs objectifs principaux :

- 1/ Démontrer que l'administration à long-terme de valsartan est plus efficace que celle du captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes » après un infarctus du myocarde aigu (essai de supériorité), ou à défaut « au moins aussi efficace » (essai de non-infériorité).
- 2/ Démontrer que l'administration à long-terme de l'association valsartan+captopril est plus efficace que celle de captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes » après un infarctus du myocarde aigu (essai de supériorité d'une association versus une monothérapie).

Caractéristiques de la population de l'étude VALIANT

L'étude VALIANT a été réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), cliniquement stables et présentant une dysfonction ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection $\leq 40\%$ à la ventriculographie isotopique ou $\leq 35\%$ à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste) et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.

L'ensemble de la population incluse dans l'étude reflète correctement la population des patients en post-infarctus et est similaire aux populations des études réalisées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). La prise en charge de l'infarctus du myocarde a été similaire entre les 2 groupes notamment en ce qui concerne la thrombolyse et l'angioplastie. Les patients avaient en moyenne une créatinine à 100 $\mu\text{mol/L}$ (la créatinine supérieure à 220 $\mu\text{mol/L}$ était un critère d'exclusion) et les patients de classe IV (NYHA) constituaient un très faible échantillon (3,8% des patients).

Traitements de l'étude

Les patients étaient répartis par randomisation dans l'un des trois groupes thérapeutiques selon un rapport (1 : 1 : 1) : valsartan (dose initiale de 20 mg deux fois par jour jusqu'à la dose maximale de 160 mg deux fois par jour), captopril (dose initiale de 6,25 mg trois fois par jour jusqu'à la dose maximale tolérée de 50 mg trois fois par jour) ou association de valsartan et captopril. Dans ce dernier groupe, la dose du valsartan a été augmentée progressivement de 20 mg deux fois par jour jusqu'à 80 mg deux fois par jour ; la dose de captopril a été la même que dans le groupe en monothérapie.

La durée moyenne du traitement a été de deux ans. La dose quotidienne moyenne de valsartan était de 217 mg en monothérapie.

Efficacité

Il a été considéré que :

1- L'étude VALIANT satisfaisait aux critères d'une étude pivot unique en vue d'une extension d'indication comme défini par le *point to consider on application with one pivotal study CPMP/EWP/2330/99* ;

2- Le critère principal d'efficacité : « mortalité toutes causes », (délai écoulé jusqu'au décès) était un critère recevable ; l'ensemble des critères secondaires également ;

3- Le choix du traitement comparateur (captopril) était valide.

4- Dans l'analyse en ITT, l'incidence du critère principal d'évaluation « mortalité toutes causes confondues » étant de 19.9% dans le groupe valsartan, de 19.5% dans le groupe captopril et de 19.3% dans le groupe valsartan + captopril ne permettait pas de conclure à la supériorité du valsartan [HR = 1.001 avec IC97.82% (0.902 ; 1.111) et p = 0.9824] ou de l'association valsartan + captopril [HR = 0.984 avec IC97.82% (0.886 ; 1.093) et p = 0.7260] sur le captopril.

Aussi, la discussion a porté sur l'interprétation des résultats de l'analyse de non-infériorité.

Trois positions sur l'interprétation de la non-infériorité ont été exposées lors de la discussion et sont résumées ci-après :

a) La non-infériorité du valsartan par rapport au captopril dans le traitement du post-infarctus n'est pas démontrée.

L'évaluation de la non-infériorité du valsartan par rapport au captopril doit reposer sur des intervalles de confiance à 97.82% en bilatéral. L'analyse en PP, avec censure des traitements en ouvert par un IEC et/ou un ARB doit être préférée aux autres analyses. L'estimation de l'efficacité du captopril (référence) par rapport au placebo est fondée sur les résultats de la méta-analyse des études SAVE+AIRE+TRACE (Effet du captopril : 0,773 (0,7 ; 0,86)). L'estimation de la perte potentielle d'efficacité du captopril avec le valsartan est calculée à la borne supérieure de l'intervalle de confiance du HR valsartan versus captopril [HR = 0.992 avec IC97.82% (0.875 ; 1.124)], en retenant comme effet du captopril (par rapport au placebo), soit 0.773 (l'estimation ponctuelle) soit 0.86 (l'estimation la plus défavorable). Ainsi, sur la base de ces éléments, la perte potentielle de l'effet du captopril peut aller de 42% à 76%, ce qui n'est pas acceptable s'agissant d'un critère de mortalité.

b) La non-infériorité par rapport au captopril est démontrée et le valsartan peut faire l'objet d'une extension d'indication dans le traitement du post-infarctus au même titre que le captopril en traitement de première intention.

L'analyse de non-infériorité peut reposer sur des intervalles de confiance à 97.47% en unilatéral. L'analyse en ITT est pertinente. La perte potentielle de l'effet du captopril par le valsartan peut être évaluée à partir de l'estimateur ponctuel 0.773 du captopril. Ainsi, sur la base de ces éléments, la perte potentielle de l'effet du captopril est au maximum de 30%. Mais, de plus, un gain de 30 % peut également être observé.

D'autre part, cette démonstration est renforcée par les résultats sur le critère combiné « mortalité toute cause + infarctus + hospitalisation pour insuffisance cardiaque » (reconnu pour être un critère cliniquement très pertinent) qui sont favorables au valsartan.

Treatment group	Event rate n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
valsartan	1635/4909 (33.3)	0.970 (0.906, 1.039)	0.3819
captopril	1649/4909 (33.6)		

c) Un doute sur la non-infériorité du valsartan par rapport au captopril subsiste.

Même si le valsartan préserve plus de 50% de l'effet du captopril, la perte potentielle de chance peut aller jusqu'à 66%.

Dans tous les cas, la perte de chance inhérente à l'hypothèse de non-infériorité doit être cliniquement compensée par des avantages en terme de tolérance. S'agissant de « mortalité », ces avantages doivent être majeurs.

3.4 TOLERANCE

Les effets indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement de type hypotension, altération de la fonction rénale et hyperkaliémie, ont été de 2,6% (1,4%, 1,1% et 0,1 % respectivement) pour le valsartan contre 1,7% (0,8%, 0,8%, et 0,1% respectivement) pour le captopril.

L'incidence des effets indésirables graves à type d'hypotension artérielle et d'altération de fonction rénale a augmenté avec l'âge, en cas de diabète ou d'association à un autre traitement agissant également sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, pouvant par exemple être multipliée par plus de 2 après 75 ans ou en cas d'association à la spironolactone (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables du résumé des caractéristiques du produit).

L'effet sur l'hyperkaliémie n'a pas été aussi important que pour le candésartan (autre ARA II) (voir Programme CHARM). Toutefois, lorsqu'on associe un diurétique épargneur de potassium au valsartan, la fréquence des hyperkaliémies graves est augmentée, passant de 0,2% à 0,4%. Cette fréquence a augmenté également en cas de diabète et avec l'âge (0,2% d'hyperkaliémies graves pour les moins de 70 ans - 0,3% pour les plus de 75 ans) (cf. rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit).

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier, le rapport Bénéfice/Risque n'a pas été considéré comme favorable pour une indication de première intention au même titre que le captopril.

En effet, sur la base des éléments exposés ci-dessus, l'hypothèse de non-infériorité n'a pas été acceptée par la majorité des experts du groupe cardiologie. En effet, pour certains, la perte potentielle de l'effet du captopril peut aller de 42% à 76%, ce qui n'est pas acceptable s'agissant d'un critère de « mortalité ». La perte de chance inhérente à l'hypothèse de non-infériorité a également été considérée comme trop importante par la Commission d'AMM et, s'agissant de « mortalité », doit être cliniquement compensée par des avantages majeurs en terme de tolérance. Or, ces avantages n'ont pas été retrouvés. En effet, les effets indésirables majeurs potentiellement graves (insuffisance rénale, hypotension) étaient plus fréquents avec le valsartan qu'avec le captopril. Seuls les événements indésirables mineurs (toux, rash) étaient plus rares.

Ainsi, pour ne pas mettre les patients en situation de perte de chance, seule une indication en seconde intention a été octroyée au valsartan « en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ». De plus, compte-tenu des risques encourus par les patients notamment en termes d'hypotension artérielle ou d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie chez les patients traités par valsartan, l'information scientifique a été renforcée au sein des rubriques suivantes du RCP : 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction, 4.4. Mises en Garde et Précautions Particulières d'emploi et 4.8. Effets indésirables. Le libellé des mises en garde et précautions d'emploi sur le risque d'hyperkaliémie ajouté au sein du résumé des caractéristiques du produit a été aligné sur celui validé pour le candésartan (Programme CHARM).

CONCLUSION

Le valsartan est désormais indiqué dans le « *Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1.)*»

La rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprend les principaux résultats de l'étude VALIANT. Sur la base des données de sécurité d'emploi de cette étude, l'information sur les risques encourus par les patients, notamment les risques d'hypotension artérielle, d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie chez les patients traités par valsartan, ainsi que la conduite à tenir en termes de surveillance a été renforcée au sein des rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable et NISIS 80 mg et 160 mg, comprimé pelliculé.