



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 juillet 2006

HYZAAR 50 mg / 12,5 mg, comprimé pelliculé
B/ 28 ; B/50 ; B/84 ; B/90

Laboratoires MSD

Losartan / HCT

Liste I

Date du rectificatif d'AMM : 31 mars 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication : « Traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg) »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Losartan / HCT

1.2. Indication(s)

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est insuffisante.
- **Traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg).**

1.3. Posologie

La dose de départ est d'un comprimé d'HYZAAR 50 mg/12,5 mg une fois par jour. Pour les patients ne répondant pas de façon adéquate à HYZAAR 50 mg/12,5 mg après 2 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 100 mg de losartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide correspondant à un comprimé de l'association fixe 100 mg/25 mg une fois par jour. La dose maximale est d'un comprimé de l'association fixe 100 mg/25 mg une fois par jour.

HYZAAR 50 mg/12,5 mg peut être pris pendant ou à distance des repas.
(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : Système cardio-vasculaire
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
D : Antagonistes de l'angiotensine II en association
A : Antagonistes de l'angiotensine et diurétiques
01 : Losartan et diurétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les associations fixes sartan / diurétiques

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'étude « Hyzaar First Line », randomisée, en double aveugle, réalisée pendant 6 semaines, a eu comme objectif d'évaluer l'efficacité antihypertensive et la tolérance de l'association losartan /hydrochlorothiazide versus losartan en monothérapie chez des patients atteints d'hypertension artérielle sévère (PADass moyenne confirmée ≥ 110 mm Hg). Quelques 585 patients ont été randomisés en 2 groupes de traitement Los 50 mg/HCTZ 12,5 mg ou Los 50 mg, une fois par jour selon un rapport de 2/1.

Les objectifs de l'étude ont été d'évaluer la proportion de patients atteignant l'objectif tensionnel (PADass minimale moyenne < 90 mm Hg) après 4 (objectif principal) et 6 semaines (objectif secondaire) de traitement

Après 4 semaines, le pourcentage de patients ayant atteint la valeur cible de PAD a été significativement plus élevé dans le groupe recevant l'association que dans le groupe recevant le losartan en monothérapie (17,6 % contre 9,4 % ; $p = 0,007$). De même, après 6 semaines de traitement, un plus grand nombre de patients ayant reçu l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg ou losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg (représentant 75% des patients) ont atteint la valeur cible de pression artérielle diastolique par rapport à ceux qui recevaient le losartan à la dose de 50, 100 mg ou de 150 mg en monothérapie (29,8 % contre 12,5 %, respectivement ; $p < 0,001$). Il est à noter que le pourcentage de patients atteignant l'objectif tensionnel reste faible (respectivement 17,6% contre 9,4% sur le critère principal).

L'objectif de pression artérielle systolique (Pression Artérielle Systolique moyenne en position assise au creux de l'effet < 140 mmHg) a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients après 4 et 6 semaines de traitement dans le groupe recevant l'association Los 50 mg/HCTZ 12,5 mg que dans le groupe losartan en monothérapie (respectivement 24,5 % versus 11,9 % ; $p < 0,001$ et 36,9 % versus 14,1 % ; $p < 0,001$).

3.2. Effets indésirables

Le profil de tolérance dans l'étude « Hyzaar First Line » ne diffère pas de ce qui est attendu avec ce type d'association fixe. Une attention particulière a été portée à un ensemble prédéfini d'événements indésirables suspectés liés aux traitements lors de l'administration de la première dose, puis aux semaines 2, 4 et 6, à savoir : étourdissements, syncope, hypotension artérielle et détérioration de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie $> 0,5$ mg/dl par rapport à la valeur initiale). Les taux d'incidence de ces événements indésirables cliniques prédéfinis et de ceux jugés imputables au médicament ont été similaires dans les différents groupes de traitement. Aucun cas de syncope n'est survenu au cours de l'étude.

3.3. Conclusion

L'étude « Hyzaar First Line » a confirmé l'efficacité sur la pression artérielle de l'association losartan /hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'hypertension artérielle sévère. En effet, après 4 semaines, le pourcentage de patients ayant atteint la valeur cible de PAD a été significativement plus élevé dans le groupe recevant l'association que dans le groupe recevant le losartan seul (17,6 % contre 9,4 % ; $p = 0,007$).

Le profil de tolérance dans l'étude « Hyzaar First Line » ne diffère pas de ce qui est attendu avec ce type d'association fixe. Les taux d'incidence de ces événements indésirables cliniques prédéfinis et de ceux jugés imputables au médicament ont été similaires dans les différents groupes de traitement. Aucun cas de syncope n'est survenu au cours de l'étude.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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. Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Cette spécialité peut être utilisée en première intention. Il existe de nombreuses alternatives parmi les bêtabloquants ou les autres classes thérapeutiques d'antihypertenseurs. Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette nouvelle indication thérapeutique, la spécialité HYZAAR 50 mg/12,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension.

Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%