

AVIS DE LA COMMISSION

23 juillet 2003

COZAAR 50 mg, comprimé enrobé sécable
(B/28 ; B/50)

COZAAR 100 mg, comprimé enrobé sécable
(B/28 ; B/50)

Laboratoires *MERCK SHARP & DOHME CHIBRET*

losartan

Liste I

Date de l'AMM (procédure d'enregistrement nationale) : 26 novembre 2002

Motif de la demande :

- inscription Sécurité Sociale et Collectivités (**B/28**) et,
- inscription Collectivités (**B/50**),

dans les extensions d'indication :

- « traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : chez le diabétique de type 2, hypertendu, présentant une insuffisance rénale avec protéinurie > 0,50 g/l, le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale, en association avec d'autres traitements antihypertenseurs » ;
- « réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association avec un diurétique thiazidique) ».

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

losartan potassique

1.2. Indications

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : chez le diabétique de type 2, hypertendu, présentant une insuffisance rénale avec protéinurie > 0,50 g/l, le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale, en association avec d'autres traitements antihypertenseurs.
- Réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association avec un diurétique thiazidique). Cette indication repose sur les résultats de l'étude LIFE.

1.3. Posologie

Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie

La posologie initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 100 mg une fois par jour selon la réponse tensionnelle.

COZAAR peut être administré avec d'autres médicaments antihypertenseurs (par exemple : diurétiques, antagonistes calciques, alpha- ou bêta-bloquants, médicaments d'action centrale) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres médicaments hypoglycémiants communément utilisés (par exemple : sulfamides hypoglycémiants, glitazones et inhibiteurs des glucosidases).

Réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche

La posologie initiale habituelle est de 50 mg de COZAAR une fois par jour. Une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide sera ajoutée et/ou la posologie sera augmentée à 100 mg/j en fonction de la réponse tensionnelle.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

C	:	système cardio-vasculaire
09	:	médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C	:	antagonistes de l'angiotensine II, non associés
A	:	antagonistes de l'angiotensine II non associés
01	:	losartan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Dans le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie :

APROVEL 150mg et 300 mg

2.2.2 Pour la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Note : des antihypertenseurs ont montré qu'ils entraînaient une réduction de la morbi-mortalité, notamment chez les patients diabétiques de type 2.

Aucun n'est indiqué spécifiquement dans le traitement de l'atteinte rénale chez les sujets diabétiques de type 2.

De même, aucun n'est indiqué spécifiquement dans la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A- Dans le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : étude R.E.N.A.A.L (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan).

Méthodologie :

- étude multicentrique portant sur 1 513 patients âgés de 31 à 70 ans (âge moyen : 60 ans ; 956 hommes)
- il s'agissait de diabétiques de type 2 ayant une néphropathie (protéinurie > 0,5 g/j et créatininémie comprise entre 115 et 265 $\mu\text{mol/l}$) hypertendus ou non ; cependant, plus de 92 % des patients (N = 1 414) recevaient un traitement antihypertenseur à l'inclusion ;
- comparaison en double insu de 2 bras : placebo ou losartan (50 à 100 mg en une prise quotidienne) ;
- objectif tensionnel : PAS < 140 mm Hg ; PAD < 90 mmHg ;
- traitement antihypertenseur associé durant l'étude (inhibiteur de l'enzyme de conversion et autre antagoniste de l'angiotensine II exclus) :

	losartan	placebo
Effectif : N	751	762
Diurétique : N (%)	629 (83,8 %)	640 (84,0%)
Alpha-bloquant : N (%)	302 (40,2%)	348 (45,7%)
Antihypertenseur d'action centrale : N (%)	135 (18,0%)	165 (21,7%)
Bêta-bloquant : N (%)	256 (34,1%)	280 (36,7%)
Antagoniste des canaux calciques : N (%)	585 (77,9%)	618 (81,1%)

Critère de jugement : critère composite : délai de survenue du doublement de la créatininémie, d'une insuffisance rénale terminale (ou transplantation rénale), décès.

Critères secondaires :

- chaque élément du critère composite de jugement pris isolément
- débit de protéinurie ;
- progression de l'atteinte rénale.

Résultats :

- initialement prévue pour une durée de 4,5 ans, l'étude a été prématurément interrompue après 3,4 ans : le comité de surveillance a considéré comme une perte de chance de ne pas pouvoir bénéficier d'un IEC. En effet, les données cliniques disponibles suggèrent leur efficacité pour réduire la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une insuffisance rénale, notamment chez les diabétiques.
- 533 (71%) patients du groupe losartan (COZAAR) ont reçu 100 mg/j.

Résultats après 3,4 ans de suivi moyen :

	losartan	placebo	
Effectif	751	762	
patients ayant un évènement : N (%)	327 (43,5)	359 (47,1)	S
dont : doublement de la créatininémie : N (%)	162 (21,6)	198 (26,0)	S
dont : insuffisance rénale terminale : N (%)	147 (19,6)	194 (25,5)	S
dont : décès : N (%)	158 (21,0)	155 (20,3)	NS
Arrêt de traitement : N (%)	349 (46,5)	408 (53,5)	NS
- pour effet indésirable : N (%)	129 (17,2)	165 (21,7)	NS
- pour hyperkaliémie : N (%)	8 (1,1)	4 (0,5)	S

- le losartan a réduit l'incidence du critère principal (doublement de la créatinine, insuffisance rénale terminale, décès), la réduction du risque relatif (RRR) étant de 16 % ($p = 0,02$)

- Parmi les éléments de ce critère composite, il a réduit significativement le doublement de la créatinine (RRR : 25%, $p = 0,006$) et le passage en insuffisance rénale terminale (RRR : 28%, $p = 0,002$), mais pas la mortalité.

Il faut traiter par losartan pendant 3,4 ans 28 patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale avec protéinurie (dont 92 % hypertendus) pour éviter la survenue d'un des événements du critère composite. La différence des risques (bénéfice absolu) est de 3,6%

Le traitement par le losartan permet de retarder le doublement de la créatininémie et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Il faut traiter par losartan 17 patients pendant 3,4 ans pour éviter une insuffisance rénale terminale. La différence des risques (bénéfice absolu) est de 5,9%

Il n'y a pas d'effet en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues. Ces résultats sont observés sous un traitement associant losartan avec un autre traitement antihypertenseur.

Effets indésirables

Les plus fréquents sont :

- hyperkaliémie ($> 5,5$ mmol/l),
- hypotension artérielle,
- asthénie, fatigue,
- étourdissements.

B- Réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) établie sur critères électrocardiographiques (ECG) : étude L.I.F.E (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension).

Méthodologie

Etude multicentrique, comparant losartan à aténolol en une prise quotidienne, sur 4,8 ans.

9 193 patients âgés de 55 à 80 ans (âge moyen : 67 ans ; 54 % de femmes ; 6 % de patients noirs), hypertendus ($95 < \text{PAD assise} < 115 \text{ mmHg}$ et $160 < \text{PAS assise} < 200 \text{ mmHg}$) et ayant une HVG électrique. Parmi eux :

- 1 195 (13%) patients étaient diabétiques.
- 1 326 (14%) avaient une hypertension systolique isolée.
- 1 469 (17%) avaient un antécédent d'atteinte coronaire, et 728 (8%) un antécédent cérébrovasculaire datant de plus de 6 mois.

- Critères de non-inclusion : insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral datant de moins de 6 mois, angor nécessitant un traitement par bêta-bloquant ou antagoniste calcique.

Plan expérimental : randomisation en 2 groupes recevant en double insu du losartan 50 mg ou aténolol 50 mg en une prise orale quotidienne.

Si l'objectif tensionnel [$\text{PAS} < 140 \text{ mm Hg}$; $\text{PAD} < 90 \text{ mmHg}$] n'est pas atteint, le traitement est modifié selon la séquence suivante :

1. hydrochlorothiazide (HTCZ) 12,5 mg/j,
2. doublement de la dose de losartan ou d'aténolol,
3. hydrochlorothiazide augmentée à 25 mg/j ou un autre antihypertenseur ajoutée : diurétique, antihypertenseur d'action centrale, alpha bloquant, antagoniste des canaux calciques.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et les bêta-bloquants ont été exclus

Traitements reçus :

	losartan	aténolol
Effectif	4 605	4 588
50 mg/j en monothérapie : N (%)	434 (9)	436 (10)
50 mg/j et autres anti-HTA (dont HTCZ) : N (%)	844 (18)	930 (20)
100 mg avec ou sans autres anti-HTA : N (%)	2 284 (50)	1 979 (43)
dont :		
- HTCZ :	829 (18)	713 (16)
- HTCZ et autre(s) anti-HTA :	1 198 (26)	1 016 (22)
Autres antihypertenseurs non définis dans l'étude ("off study drugs »)	1 043 (23)	1 243 (27)

Critère de jugement : critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire : incidence des décès cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde.

Critères secondaires :

- chaque élément du critère composite
- mortalité toute cause ;
- hospitalisations pour angine de poitrine ou insuffisance cardiaque ;
- nécessité de recourir à une revascularisation (angioplastie ou pontage) ;
- survie après arrêt cardiaque (« arrêt cardiaque ressuscité/réanimé ») ;
- survenue d'un diabète.

Résultats :

- La posologie moyenne constatée est 82 mg/j pour le losartan et de 79 mg/j pour l'aténolol.
- La pression artérielle a été réduite dans les deux bras de façon comparable. L'objectif tensionnel (< 90 /140 mmHg) a été atteint pour 2 268 patients (49%) dans le bras losartan et pour 2 099 patients (46%) dans le bras aténolol.

Evénements après 4,8 ans de suivi moyen :

	losartan	aténolol	
Effectif	4 605	4 588	
Critère de jugement : N (%)	508 (11)	588 (13)	S
dont :			
- accidents vasculaires cérébraux (mortels ou non) : N (%)	232 (5)	309 (7)	S
- infarctus du myocarde (mortels ou non) : N (%)	198 (4)	188 (4)	NS
- décès cardiovasculaires : N (%)	204 (4)	234 (5)	NS
Mortalité toute cause	383 (8)	431 (9)	NS
Arrêt de traitement pour effet indésirable : N (%)	281 (6,1)	491 (10,7)	S

La réduction du risque relatif pour le critère principal de jugement est de 13 % ($p=0,02$), sous losartan par rapport à aténolol. Pour les éléments du critère composite le risque relatif est :

- réduit de 25% pour les AVC mortels ou non ($p = 0,001$),
- augmenté de 7% pour les infarctus du myocarde mortels ou non (NS)
- réduit de 11 % pour la mortalité cardio-vasculaire (NS),

Dans les populations particulières la réduction du risque relatif pour le critère principal était de :

- 24 % chez les diabétiques ($p= 0,03$)
- 25 % chez les patients ayant une HTA systolique isolée ($p = 0,06$).

Il faut traiter par losartan (COZAAR) pendant 4,8 ans 56 patients hypertendus avec HVG à l'ECG pour éviter la survenue d'un événement du critère composite. La différence des risques (bénéfice absolu) est de 1,8%

L'effet est porté essentiellement par une diminution de survenue des accidents vasculaires cérébraux qui constituent la majorité des événements évités.

Effets indésirables

Les hypotensions étaient plus fréquentes avec le losartan ; les bradycardies, le refroidissement des extrémités ou la dyspnée étaient plus fréquentes avec aténolol. Il y a eu moins d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans le bras losartan (6,1%) *versus* dans le bras aténolol (10,7%).

Conclusion

La réduction du risque cardio-vasculaire, tel qu'apprécié par le critère composite, est supérieure chez les patients recevant du losartan par rapport à ceux recevant de l'aténolol.

Par rapport à aténolol, les mortalités cardio-vasculaire et toutes causes confondues ne sont pas significativement modifiées.

Ces résultats sont généralement observés en polythérapie, le losartan et l'aténolol étant le plus souvent associés à un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1 Dans le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie :

- l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie engage le pronostic vital ;
- cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif ;
- le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- cette spécialité est un médicament de première intention ;
- il existe des alternatives médicamenteuses (diurétiques, bêta-bloquants, antagonistes des canaux calciques et antagonistes du système rénine-angiotensine);

Le niveau de service médical rendu par COZAAR 50 et 100 mg est important.

4.1.2 Dans l'indication : réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association avec un diurétique thiazidique) :

- 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 est un médicament de première intention ;
- il existe des alternatives médicamenteuses. Pour la population avec HVG, seul losartan a établi une efficacité dans cette indication.

Le niveau de service médical rendu par COZAAR 50 et 100 mg est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu dans les extensions d'indication

4.2.1 L'amélioration du service médical rendu par le losartan (COZAAR) dans le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie > 0,50 g/l est modérée (de niveau III). En association avec d'autres traitements antihypertenseurs; le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale et réduit le recours à la transplantation ou à l'hémodialyse.

Le losartan partage ce niveau d'ASMR avec l'irbésartan qui a aussi un effet spécifique néphroprotecteur démontré chez des diabétiques de type 2 hypertendus.

4.2.2 L'amélioration du service médical rendu par le losartan (COZAAR) dans la réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche est importante (de niveau II). Un bénéfice clinique en terme de prévention des événements cardiovasculaires, notamment cérébrovasculaires, est mis en évidence *versus* un bêta-bloquant (aténolol), le plus souvent en association avec un diurétique thiazidique.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique dans les extensions d'indication

4.3.1 Le diabète de type 2 constitue un problème de santé publique en raison de sa fréquence élevée et de la gravité de ses complications.

Chez un sujet diabétique de type 2, le contrôle strict de la pression artérielle (PAD de moins de 80 mmHg notamment) et de l'hémoglobine glyquée permet de ralentir la survenue des complications liées au diabète, d'éviter la survenue d'événements cardiovasculaires et de diminuer la mortalité. Il est souvent nécessaire d'associer plusieurs antihypertenseurs pour obtenir une normalisation de la pression artérielle. L'analyse des sous-groupes des diabétiques dans différents essais de prévention à montré que les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques et les IEC permettent de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire des hypertendus diabétiques de type 2. Les résultats de l'essai RENAAL et du sous-groupe des diabétiques dans l'essai LIFE montrent que le traitement par le losartan réduit la morbidité rénale et la morbi-mortalité cardiovasculaire des hypertendus diabétiques de type 2

On ne dispose pas de comparaison directe entre antagonistes de l'angiotensine II et IEC dans le diabète de type 2.

4.3.2 Dans l'hypertension artérielle, le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardiovasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces derniers.

Le losartan (COZAAR) peut être prescrit, en particulier en présence d'une HVG, généralement en association avec un diurétique thiazidique*. Le bénéfice de ce traitement n'est pas documenté chez les sujets de race noire.

Chez un patient hypertendu ayant une HVG électrique et correctement équilibré par un bêta-bloquant, le passage au losartan ne sera envisagé qu'après une évaluation individualisée pour chaque patient.

* : Des spécialités associant hydrochlorothiazide et losartan sont disponibles sur le marché.

4.4 Population cible

4.4.1 Patients diabétiques de type 2 hypertendus avec une protéinurie : Après extrapolation des données de la CNAMTS (2000), la population de patients diabétiques de type 2 traitée serait de l'ordre de 1,69 millions de patients.

Parmi ces patients, 5% à 7% présenteraient une protéinurie laquelle serait associée à une HTA dans 95% des cas.

Sur ces bases, le nombre de diabétiques de type 2 traités avec une protéinurie associée à une HTA serait de l'ordre de 80 300 à 112 400 patients.

Toutefois, la prévalence du diabète de type 2 serait sous-diagnostiquée en France et le nombre réel de diabétiques de type 2 pourrait atteindre 2 millions de patients (Rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique de la DGS 2003). Sur ces bases, toutes choses égales par ailleurs, le nombre de diabétiques de type 2 traités avec une protéinurie associée à une HTA serait de l'ordre de 95 000 à 133 000 patients.

4.4.2. Patients hypertendus avec HVG : 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).

La prévalence de l'HVG chez les patients hypertendus dépend de nombreux facteurs parmi lesquels : les méthodes et les critères de diagnostics retenus, l'âge, le sexe, les seuils de pression artérielle considérés. Selon les études disponibles, la prévalence de l'HVG chez des hypertendus serait comprise entre 15% et 30%.

Sur ces bases, le nombre d'hypertendus diagnostiqués et/ou traités présentant une HVG serait de l'ordre de 975 000 à 1 100 000 patients.

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être très 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. Dans ce cas, toutes choses égales par ailleurs, le nombre d'hypertendus présentant une HVG pourrait être de l'ordre de 1,875 à 2,130 millions de patients.

A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que :

- 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus
- 31% des patients sont traités par bêtabloquants, 27% par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (seuls ou en association), 26% par antagonistes calciques

Les populations correspondant aux deux indications se recouvrent de façon significative en raison notamment de la fréquente comorbidité entre HTA et diabète de type 2 (entre 40% et 60% des diabétiques de type 2 ont une HTA).

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 l'extension d'indication : « traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : chez le diabétique de type 2, hypertendu, présentant une insuffisance rénale avec protéinurie > 0,50 g/l, le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale, en association avec d'autres traitements antihypertenseurs et,
- dans l'extension d'indication : « réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association avec un diurétique thiazidique) ».

.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.