

AVIS DE LA COMMISSION

8 janvier 2003

APROVEL 75 mg, comprimés
Boîte de 28

APROVEL 150 mg, comprimés
Boîte de 28

APROVEL 300 mg, comprimés
Boîte de 28

Laboratoires SANOFI SYNTHELABO FRANCE

irbésartan

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 27 août 1997
Extension d'indication : 12 juin 2002
(procédure européenne centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans le
« traitement de l'atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques de type 2,
dans le cadre de la prise en charge thérapeutique antihypertensive ».

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

irbésartan

1.2. Indications

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- **Traitement de l'atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique antihypertensive.**

1.3. Posologie

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 : le traitement doit être initié à la dose de 150 mg d'irbésartan 1 fois par jour et augmenté à 300mg 1 fois par jour, dose d'entretien préférable pour le traitement de l'atteinte rénale.

La démonstration du bénéfice rénal d'APROVEL chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 est basée sur des études dans lesquelles l'irbésartan était utilisé, si nécessaire, en addition à d'autres antihypertenseurs pour atteindre un objectif tensionnel.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : système cardio-vasculaire
C09 : modificateurs du système rénine angiotensine
C09C : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II non associé
C09CA : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II non associé
C09CA04 : irbésartan.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison dans l'extension d'indication :
Néant.

2.2.2 Evaluation concurrentielle
Sans objet.

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. Néanmoins, aucun n'a d'indication spécifique dans le traitement de l'atteinte rénale chez les sujets diabétiques de type 2 (quel que soit le stade de l'atteinte).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) :

Méthodologie :

- étude en double aveugle contrôlée versus placebo.
- N = 590 (patients de 30 à 70 ans ; âge moyen : 58 ans) hypertendus diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie (de 20 à 200 µg/min), une fonction rénale normale (protéinurie inférieure à 300 mg/j, créatininémie inférieure à 133 µmol/l chez l'homme et 97 µmol/l chez la femme).
- 3 bras : irbésartan 150 mg/j, irbésartan 300 mg/j et placebo.
- traitements concomitants :
 - antihypertenseurs (**autre que inhibiteur de l'enzyme de conversion**) (objectif tensionnel : niveau de contrôle comparable entre les 3 bras ; non réponse définie par une PAS assis > 160 mm Hg ; PAD > 90 mmHg),
 - antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie,
 - hypolipidémiants,
 - aspirine (≤ 325 mg/j)
- durée de suivi moyen : 2 ans.

Critère de jugement : protéinurie avérée définie par : taux d'excrétion urinaire d'albumine de plus de 300 mg/j et augmentation de ce taux d'au moins 30 % de la valeur basale.

Critères secondaires : Variation de la clairance de la créatinine, variation de l'albuminurie, normalisation de l'albuminurie.

Résultats :

- Durant les 12 premiers mois, la pression artérielle est plus élevée dans le bras placebo que dans les bras traités (différence de 3 mmHg sur la PAS à 1 an versus placebo) ; cette différence quoique statistiquement non significative est cliniquement notable.

Résultats après un suivi moyen de 2 ans :

	Irbésartan 150 mg/j	Irbésartan 300 mg/j	Placebo	
Effectif (N)	195	194	201	
Protéinurie avérée : N (%)	19	10	30	S
Arrêt de traitement : N (%)	58 (14,9)		38 (18,9)	
Arrêt de traitement pour effet indésirable	18 (8,9)	11 (5,5)	19 (9,2)	

Conclusion : l'irbésartan à la dose de 300 mg/j est plus efficace que le placebo pour prévenir l'apparition d'une protéinurie chez des hypertendus diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie, après un suivi de 2 ans. Ce résultat n'est pas observé à la dose de 150 mg/j.

Ce résultat se maintient après ajustement sur la valeur de la pression artérielle.

Remarque

- Il n'a pas été observé de différence d'évolution de la clairance de la créatinine entre les bras.
- Seule une protéinurie avérée est caractéristique du stade de néphropathie diabétique.

3.1.2 Etude IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)

Méthodologie :

- étude multicentrique randomisée en double aveugle
- N = 1 715 (patients de 30 à 70 ans ; âge moyen : 59 ans) hypertendus diabétiques de type 2 avec une protéinurie d'au moins 900 mg/j et une créatininémie comprise entre 88 et 265 $\mu\text{mol/l}$.
- durée d'évolution du diabète : (13,9 ans : amlodipine) ; (15 ans : placebo) ; (15 ,5 ans (irbésartan).
- 3 bras : irbesartan (de 75 à 300 mg/j en dose d'entretien), amlodipine (inhibiteur calcique : de 2,5 à 10 mg/j) et placebo.
- traitements concomitants :
 - antihypertenseurs (autre que IEC que inhibiteur calcique) pour contrôler la pression artérielle avec pour objectif tensionnel : $\leq 135/85$ mmHg **ou** réduction de 10 mmHg de la pression artérielle systolique si elle est > 160 mmHg.
 - Antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie.
- durée de suivi moyen : 2,6 ans.

Critère de jugement : critère combiné associant : temps de doublement de la créatininémie, apparition d'une insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause.

(L'IRT est définie par la nécessité d'une transplantation rénale, d'une dialyse rénale, d'une créatininémie de plus de 530 $\mu\text{mol/l}$).

Critères secondaires : critère composite : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, déficit neurologique permanent causé par un accident vasculaire cérébral ou amputation.

Résultats :

Résultats après 2,6 ans de suivi :

	Irbésartan	Amlodipine	Placebo	
Effectif (N)	579	567	569	
Durée moyenne de suivi (jours)	952	924	921	
Critère combiné : N (%)	189 (32,6)	233 (41,1)	222 (39,0)	S
IRT : N (%)	82 (14,2)	104 (18,3)	101 (17,8)	
Doublément du taux de créatinine plasmatique : N (%)	98 (16,9)	144 (25,4)	135 (23,7)	S
Décès toutes causes	87 (15,0)	83 (14,6)	93 (16,3)	
Répondeurs au critère secondaire : N (%)	138 (23,8)	128 (22,6)	144 (25,3)	
Arrêt de traitement : N (%)	135 (23)	133 (23)	140 (25)	
Arrêt de traitement pour effet indésirable : N (%)	44 (7,5)	48 (7,9)	37 (6,4)	
Arrêt de traitement pour effet indésirable (hyperkaliémie) : N (%)	11 (1,9)	3 (0,5)	2 (0,4)	

- La pression artérielle moyenne est différente entre les différents groupes initialement : elle est significativement plus élevée dans le bras placebo versus les bras amlodipine et irbésartan.

- Les sujets ont reçu en moyenne 3,3 médicaments différents pour contrôler leur pression artérielle dans le bras placebo et 3 médicaments dans les bras traités (en plus de l'amlodipine ou de l'irbésartan).

L'objectif tensionnel prédéfini est atteint pour 60% des sujets du bras placebo, 76% et 78% respectivement des bras irbésartan et amlodipine. La baisse de la pression artérielle est similaire dans les bras amlodipine et irbésartan.

Conclusion :

Dans cette étude, l'irbésartan réduit le risque absolu du critère principal combiné de 6,4 % versus bras placebo et de 8,5 % versus bras amlodipine.

Une tendance sur la réduction de l'insuffisance rénale terminale et une réduction du doublement de la créatininémie sont observées. Aucun effet sur la mortalité toute cause n'est mis en évidence dans cette étude.

Pour le critère secondaire, il n'y a pas de différence entre les 3 bras.

3.2 Effets indésirables

Les événements indésirables les plus souvent observés sous irbésartan sont :

- des symptômes orthostatiques (vertiges, hypotensions). Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour cette cause dans l'étude IRMA-2. Le taux d'arrêt dans l'étude IDNT est très rare (< 1%).

- hyperkaliémie : elle survient plus fréquemment sous irbésartan mais ne conduit que rarement à un arrêt de traitement.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Hypertension artérielle essentielle

L'hypertension artérielle engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications ;

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 thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût

Le niveau de service médical rendu par **APROVEL (dosages à 75mg, 150 mg et 300mg), comprimés** est important.

Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendus diabétiques de type 2

La néphropathie diabétique engage le pronostic vital du patient ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses (bêta-bloquant, diurétique, IEC notamment) ;

Le niveau de service médical rendu par **APROVEL (dosages à 150 mg et 300 mg), comprimés** est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

L'irbésartan (APROVEL) est le premier médicament antihypertenseur ayant démontré un effet spécifique néphroprotecteur chez les sujets diabétiques de type 2 hypertendus.

Ce bénéfice est établi sur un critère composite (essentiellement en terme de réduction du temps de doublement de la créatininémie) chez des sujets étant au stade de la néphropathie avérée.

Du fait de la taille limitée de l'effet néphroprotecteur et de l'absence de bénéfice en terme d'évolution vers une insuffisance rénale terminale, l'amélioration du service médical rendu par l'irbésartan (APROVEL) est modérée (de niveau III) par rapport à la prise en charge habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diabète de type 2 constitue un problème de santé publique majeur notamment en raison de sa grande fréquence et de ses complications vitales.

Chez un sujet hypertendu diabétique de type 2, un contrôle strict de la tension artérielle (PAD de moins de 80 mmHg notamment) et une surveillance de l'hémoglobine glyquée permettent de ralentir la survenue des complications liées au diabète, d'éviter la survenue d'événements cardiovasculaires et de diminuer la mortalité. Actuellement, les traitements antihypertenseurs recommandés en 1^{ère} intention sont les bêta-bloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II. Il est souvent nécessaire de les associer pour obtenir un contrôle tensionnel optimal. Seuls, les bêta-bloquants, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont montré un bénéfice en terme de morbi-mortalité.

On ne dispose pas de données comparatives directes : antagoniste de l'angiotensine II versus inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, le traitement par irbésartan (APROVEL) doit être initié à la dose de 150 mg 1 fois par jour et augmenté à **300mg 1 fois par jour, dose d'entretien préférable pour le traitement de l'atteinte rénale**. Le dosage à 75 mg n'est donc pas adapté à cette indication.

4.4. Population cible dans l'extension d'indication

On peut estimer la population des diabétiques de type 2 à environ 1,5 millions de sujets.

- Parmi les 20 % ayant une microalbuminurie, 80% ont une HTA associée (soit environ 240 000 sujets) ;
- Parmi les 5 à 7% ayant une protéinurie, 95% ont une HTA associée (soit environ 86 000 sujets).

D'après les données disponibles en France, plus de 320 000 sujets ont un diabète de type 2 associé à une hypertension artérielle et ont des signes d'une atteinte rénale (microalbuminurie, protéinurie).

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'atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique antihypertensive », pour les spécialités : APROVEL 150 mg, comprimés (Boîte de 28) et APROVEL 300 mg, comprimés (Boîte de 28).

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%