



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 338 524-2)

B/90 (CIP : 371 461-6)

COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 358 495-8)

B/90 (CIP : 371 450-4)

Laboratoires MSD CHIBRET

Losartan

Code ATC : C09CA01 (antagoniste de l'angiotensine II, non associé)

Liste I

Dates des AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Pays-Bas) :

COZAAR 50 mg : 15/02/1995, rectificatif : 25/01/2011

COZAAR 100 mg : 26/04/2002, rectificatif : 25/01/2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « traitement de l'hypertension artérielle chez **les enfants de 6 à 18 ans** ».

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Losartan

1.2. Indications

« • Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et **les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.**

• Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.

• Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC.

Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique (**Remboursement non sollicité par le laboratoire dans cette indication**).

• Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (voir rubrique 5.1 du RCP : Etude LIFE, race) ».

1.3. Posologie

« Population pédiatrique :

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du losartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans sont limitées (voir rubrique 5.1 du RCP). Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez les enfants hypertendus âgés de plus d'un mois (voir rubrique 5.2 du RCP).

Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. (Dans des cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour). La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.

Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.

Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge.

Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73 m² (voir également rubrique 4.4 du RCP).

Le losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir également rubrique 4.4 du RCP)».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

C	: Système cardio-vasculaire
C09	: Modificateurs du système rénine angiotensine
C09C	: Antagoniste de l'angiotensine II
C09CA	: Antagoniste de l'angiotensine II non associé
C09CA01	: Losartan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Il s'agit de l'autre sartan indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans : Valsartan (TAREG, NISIS).

Avis de la Commission de la Transparence du 9 mars 2011.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont toutes les autres classes d'antihypertenseurs pouvant être utilisées chez l'enfant et l'adolescent :

- Diurétiques : furosémide (LASILIX et génériques) et spironolactone (ALDACTONE, SPIROCTAN et génériques)
- Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) : captopril (LOPRIL et génériques), énalapril (RENITEC et génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques),
- Inhibiteurs calciques : amlodipine (AMLOR et génériques),
- Bêtabloquants : acébutolol (SECTRAL et génériques).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Cette demande d'extension d'indication repose sur l'étude P227 dont les objectifs étaient de déterminer dans un premier temps l'efficacité en fonction de la dose administrée et dans un second temps l'efficacité et la tolérance du losartan 2,5 à 100 mg par rapport au placebo en termes de réduction de la pression artérielle diastolique (PAD), chez 164 enfants avec hypertension artérielle essentielle sur une courte durée (6 semaines).

Le laboratoire a également mentionné l'étude P326 dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance du losartan par rapport à l'amlodipine en termes de réduction de la protéinurie chez 306 enfants avec protéinurie dont seuls 20% étaient hypertendus. Compte-tenu de la méthodologie et de la population choisie dans cette étude, elle ne sera pas détaillée dans ce document.

Ces études ont étudié principalement des patients avec hypertension artérielle essentielle ; seul un faible nombre de patients avec HTA secondaire ont été inclus. Ainsi, l'efficacité spécifique du losartan dans les HTA secondaires ne peut être établie.

Etude P227

Méthode : étude de phase IV réalisée chez 164 patients hypertendus de 6 à 16 ans sur deux périodes, après une période de wash-out d'une semaine :

Période 1 : étude de la relation effet-dose, randomisée en double aveugle dans laquelle trois dosages de losartan comprimés (faible dose, dose intermédiaire et forte dose¹) ont été évalués pendant 21 jours (3 semaines).

Période 2 : étude comparative losartan comprimé versus placebo, randomisée en double-aveugle 14 jours (2 semaines).

Traitements :

Période 1 :

- losartan faible dose* (2,5 à 5 mg), n=70,
- losartan dose intermédiaire (25 à 50 mg), n=40 ,
- losartan forte dose (50 à 100mg), n=64.

* dosages non disponibles sur le marché

Période 2 : les patients ont été randomisés en 2 groupes : losartan à la dose définie en fonction du poids¹ au cours de la première période de l'étude ou placebo et suivis pendant 2 semaines :

- losartan comprimé (faible, intermédiaire et forte dose), n=77,
- placebo, n=87.

Critères d'inclusion : patients de 6 à 16 ans de plus de 20 kg avec une hypertension artérielle définie par une PAD \geq 95^{ème} percentile pour l'âge , le sexe et la taille.

Critère de jugement principal :

Pour la période 1 : variation de la PAD en position assise après 21 jours, en fonction de la dose.

¹ Patients <50 kg : faible dose= 2,5 mg/j, dose intermédiaire = 25 mg/j et forte dose = 50 mg/j
Patients \geq 50kg : faible dose= 5 mg/j, dose intermédiaire = 50 mg/j et forte dose = 100 mg/j

Pour la période 2 : variation de la PAD en position assise observée à la fin de la période 2 par rapport à la période 1 (recherche d'un possible effet rebond).

RESULTATS : analyse en intention de traiter (cf. Tableaux 1 et 2).
A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables.

Tableau 1 : Variation de la PAD à la fin de la période 1.

	Groupe 1 (2.5-5 mg) (n=70)	Groupe 2 (25-50mg) (n=40)	Groupe 3 (50-100mg) (n=64)
PAD à l'inclusion (mmHg)	87,92	89,38	88,80
PAD à J21 (mmHg)	81,91	77,73	76,59
Différence moyenne (DS) [IC 95%] par rapport à l'inclusion	- 6,01 (7,61) [-7,82 ; +4,19]	-11,65 (9,08) [-14,55 ; - 8,75]	-12,21 (8,86) [-14,42 ; -10,00]
Pente β (mmHg par augmentation de dose)	-0.32 mmHg (erreur standard 0.08) p < 0.0001		

Tableau 2 : Variation de la PAD à la fin de la période 2.

	Groupe 1 (2.5-5 mg)	Groupe 2 (25-50mg)	Groupe 3 (50-100mg)
Différence moyenne losartan versus placebo (DS)	1,11 (2,28)	6,70 (3,15)	5,38 (2,42)
P versus placebo	NS	0,0351	0,0274

Après 3 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD par rapport à l'inclusion a été observée dans les trois groupes de traitements :

- groupe 1 (losartan 2,5 à 5 mg) : réduction de -6.01 mmHg [-7.82; +4.19],
- groupe 2 (losartan 25 à 50 mg) : réduction de -11,65 mmHg [-14.55; - 8.75],
- groupe 3 (losartan 50 à 100 mg) : réduction de -12,21 mmHg [-14.42; -10.00].

Après deux semaines de traitement supplémentaires, une réduction significative de la PAD a été observée entre les groupes 2 et 3 et le placebo :

- losartan 25 à 50 mg versus placebo, différence de 6,70 mmHg (3,15), p<0,05 ,
- losartan 50 à 100 mg versus placebo, différence de 5,38 mmHg (2,42), p<0,05.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude P227, un total de 14 patients ont présenté au moins un effet indésirable : 5/70 (7,1%) dans le groupe 1 (losartan 2,5 à 5 mg), 2/41 (4,9%) dans le groupe 2 (losartan 25 à 50 mg) et 7/66 (10,6%) dans le groupe 3 (losartan 50 à 100 mg). Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- Vertige : 2 patients versus 0 versus 1,
- Céphalée : 2 patients versus 0 versus 3,

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : étourdissements, vertiges, hyperkaliémie. Le RCP précise également que « le profil des effets indésirables chez les enfants et adolescents semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population. ».

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du losartan ont été évaluées chez des enfants et adolescents de 6 à 18 ans uniquement avec hypertension artérielle essentielle dans le cadre d'une étude de recherche de dose (étude P227) dont les objectifs étaient de déterminer l'efficacité du losartan en termes de réduction de la PAD.

Dans cette étude, après 3 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD par rapport à l'inclusion a été observée dans les trois groupes de traitements :

- groupe 1 (losartan 2,5 à 5 mg) : réduction de -6.01 mmHg [-7.82; +4.19],
- groupe 2 (losartan 25 à 50 mg) : réduction de -11,65 mmHg [-14.55; - 8.75],
- groupe 3 (losartan 50 à 100 mg) : réduction de -12,21 mmHg [-14.42; -10.00].

Après deux semaines de traitement supplémentaires, une réduction significative de la PAD a été observée entre les groupes 2 et 3 et le placebo :

- losartan 25 à 50 mg versus placebo, différence de 6,70 mmHg (3,15), $p < 0,05$,
- losartan 50 à 100 mg versus placebo, différence de 5,38 mmHg (2,42), $p < 0,05$.

Chez les enfants et adolescents avec hypertension artérielle, le losartan n'a, à ce jour, pas démontré d'intérêt en termes de morbi-mortalité et aucune étude comparant le losartan à un autre traitement actif n'est disponible.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : étourdissements, vertiges, hyperkaliémie, céphalées, insomnies.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle des enfants et des adolescents est une affection grave pouvant menacer le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Dans cette extension d'indication aux enfants et adolescents avec hypertension artérielle essentielle, l'efficacité du losartan a été démontrée sur un critère intermédiaire : la réduction de la PAS. Un faible nombre de patients avec HTA secondaire ont été inclus dans les études ; ainsi, l'efficacité spécifique du losartan dans les HTA secondaires ne peut être clairement établie. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible.

Le rapport efficacité/effets indésirables du losartan dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des traitements préventifs.

Chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle, au regard des données d'efficacité disponibles et compte tenu de l'absence de données de tolérance à long terme, les spécialités COZAAR (losartan) sont des médicaments de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques notamment, le valsartan (TAREG) ainsi que certains diurétiques, inhibiteurs calciques, bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le service médical rendu par COZAAR (losartan) chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'enfant de 6 à 18 ans, COZAAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3}

Chez les enfants et les adolescents, il faut distinguer les HTA secondaires des HTA essentielles.

L'HTA secondaire a des étiologies diverses : endocriniennes, en particulier surrénaliennes, rénales dues à une anomalie parenchymateuse ou à une sténose de l'artère rénale ou enfin, cardiovasculaires dues à une coarctation de l'aorte ou à des maladies constitutionnelles des vaisseaux. Elle peut être extrêmement sévère et éventuellement maligne. Son traitement est avant tout le traitement étiologique lorsque celui-ci peut être réalisé et le traitement antihypertenseur n'a de place, que pour stabiliser les malades avant le traitement étiologique, ou corriger une hypertension résiduelle sur un traitement incomplètement efficace, ou encore remplacer le traitement étiologique quand celui-ci est impossible.

² Management of high blood pressure in children and adolescents : recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2009,27:1719-42.

³ The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;555-576

L'hypertension essentielle n'est pas très fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Comme celle de l'adulte, l'HTA est en général supportée et n'expose à des complications, en particulier cardiovasculaires, qu'à long terme.

Son diagnostic repose sur le principe que la PA augmente avec l'âge, le sexe et le poids. La mesure de la PA chez ces patients fait donc appel à un algorithme prenant en compte ces critères. Ainsi, l'hypertension artérielle de l'enfant et l'adolescent est définie par une PAD supérieure au 95^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et le poids.

Des mesures hygiéno-diététiques, associant l'exercice physique et la limitation de la consommation en sucre, en acide gras saturé et en sel, sont recommandées en première intention chez tous les enfants et adolescents hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

La décision de mise en place d'un traitement médicamenteux doit tenir compte du niveau de PA mais également considérer l'existence ou non d'une atteinte des organes cibles, la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, et de co-morbidités associées telles que l'obésité, les atteintes rénales et le diabète.

Ainsi, un traitement médicamenteux est recommandé chez les patients avec :

- hypertension artérielle symptomatique,
- hypertension et atteinte d'organe cible,
- hypertension secondaire,
- hypertension associé à un diabète de type 1 ou 2.

Les bêtabloquants et les IEC possèdent une efficacité antihypertensive bien établie chez les enfants et adolescents alors que les données cliniques disponibles pour les inhibiteurs calciques sont limitées et que les données relatives aux ARA II sont relativement récentes. A ce titre, les bêtabloquants et les IEC sont, en pratique, préférentiellement proposés en première intention.

L'efficacité du losartan a été démontrée sur un critère intermédiaire, la réduction de la PAS, chez des enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle. Au regard des données d'efficacité disponibles et compte-tenu de l'absence de données de tolérance à long terme, le losartan pourra être proposé en deuxième intention.

4.4. Population cible

Dans cette indication, la population cible du losartan est celle des enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon Deschênes⁴, la prévalence de l'hypertension artérielle en pédiatrie n'a jamais été étudiée précisément mais ne concerne probablement que quelques centaines de malades.

Au 31/12/2009, il y avait 504 enfants et adolescents de 5 à 19 ans pris en charge au titre d'une ALD 12 (hypertension artérielle sévère) pour le régime général.

En considérant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux, on estime à environ 650 le nombre d'enfants et adolescents pris en charge au titre d'une ALD 12 en France.

Ainsi, la population cible du losartan chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle peut être estimée à environ 1 000 patients.

4 Deschênes G. Diagnostic de l'hypertension artérielle de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-078-G640, 2008.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant de 6 à 18 ans » et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements :

B/90 : adaptée aux conditions de prescription trimestrielle

B/28 : non adaptée aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours

Taux de remboursement : 65%