



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 janvier 2007

FORTZAAR 100 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

B/28 code CIP : 377 484-8

B/90 code CIP : 377 488-3

B/50 code CIP : 377 486-0

Laboratoires MSD-CHIBRET

Losartan (potassium)/hydrochlorothiazide

Liste I

Date de l'AMM : 9 novembre 2006

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour les boîtes de 28 et 90 comprimés.

Inscription Collectivités pour la boîte de 50 comprimés.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

FORTZAAR 100mg/12,5mg, association à doses fixes (losartan 100 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg) est un complément de gamme de FORTZAAR 100mg/25mg déjà inscrit sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (avis du 1/12/1999). FORTZAAR 100mg/12,5mg est deux fois moins dosé en hydrochlorothiazide.

1.1. Principe actif

Losartan (potassium)/hydrochlorothiazide

1.2. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

FORTZAAR 100 mg/12,5 mg, association à doses fixes (losartan 100 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg) est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan à la dose de 100 mg en monothérapie.

1.3. Posologie

FORTZAAR 100 mg/12,5 mg peut être utilisé en une seule prise par jour, au cours ou en dehors des repas, chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan à la dose de 100 mg en monothérapie.

Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement.

Quand elle est cliniquement appropriée, la substitution directe de la monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée.

En général, l'effet antihypertenseur maximum est atteint dans les 3 semaines suivant le début du traitement.

Enfants : il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

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 II et diurétiques
01 : Losartan et diurétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

En dehors de la prise séparée de 100 mg/j de losartan et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg, ce sont les associations fixes antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) / Hydrochlorothiazide 12,5 mg :

- Candésartan cilexetil (8 mg, 16 mg) : COKENZEN, HYTACAND
- Losartan 100 mg (600 mg) : COTEVETEN
- Irbésartan (150 mg, 300 mg) : COAPROVEL
- Losartan (50 mg) : HYZAAR
- Olmésartan (20 mg) : ALTEISDUO, COOLMETEC
- Telmisartan (40 mg, 80 mg) : MICARDISPLUS, PRITORPLUS
- Valsartan (80 mg) : COTAREG, NISISCO

La prise séparée.

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude randomisée versus losartan 100 mg en monothérapie a été versée au dossier (Etude FILTER),

Objectif : évaluer l'efficacité de l'association fixe Losartan 100 mg / HCTZ 12,5 mg (FORTZAAR) par rapport au losartan 100 mg en monothérapie en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 6 semaines de traitement, chez 292 patients hypertendus insuffisamment contrôlés par losartan 100 mg en monothérapie.

Méthodologie : étude comparative versus losartan 100 mg, en groupes parallèles, randomisée en double-aveugle.

Critères d'inclusion : patients adultes avec hypertension artérielle essentielle insuffisamment contrôlée (PAD moyenne comprise entre 95 mmHg et 120 mmHg) par losartan 100 mg en monothérapie après 4 semaines de traitement (phase de pré-inclusion, n=376).

Traitement :

- losartan 100 mg / HCTZ 12,5 mg (FORTZAAR), une fois par jour (n=147),
- losartan 100 mg, une fois par jour (n=145),

292 patients ont été randomisés et l'analyse en ITT a porté sur 290 patients.

Critère principal de jugement : variation moyenne de la PAD mesurée en position assise lors après 6 semaines de traitement.

RESULTATS : en intention de traiter

Variation moyenne de la PAD par rapport à l'état initial après 6 semaines de traitement :

	Losartan 100mg n=144	FORTZAAR 100mg/ 12,5mg n=146	p
Variation moyenne de la PAD (mmHg) par rapport à l'état initial	-5,2 ± 6,4	-8,3 ± 7,3	<0,001

Une réduction significative de la PAD a été observée avec FORTZAAR 100mg/ 12,5mg par rapport au losartan 100 mg en monothérapie (différence=-3,0 ; IC 95% [-4,6, -1,4], p<0,001).

3.2. Effets indésirables

Dans cette étude, l'incidence des effets indésirables a été comparable entre les deux groupes de traitement actif FORTZAAR 100mg/ 12,5mg et losartan 100 mg en monothérapie (25,9% versus 28,3%).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été de la fatigue, des oedèmes périphériques, des maladies infectieuses (bronchites, rhinopharyngites, infections des voies respiratoires supérieures), des troubles du système ostéo-articulaire, des troubles du système nerveux (sommolence, céphalées), des troubles respiratoires.

3.3. Conclusion

Le dossier repose sur une études versus losartan 100 mg en monothérapie chez des hypertendus non contrôlés par losartan 100 mg après 4 semaines de traitement. Aucune étude versus d'autres associations d'antihypertenseur n'est disponible.

L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes FORTZAAR 100 mg/ 12,5 mg et losartan 100 mg en monothérapie.

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 évalué sur la diminution des chiffres tensionnels est important. Cette association fixe n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité. Cette spécialité est un médicament de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par losartan 100 mg seul. Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques ou autres antagonistes du système rénine-angiotensine).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La spécialité FORTZAAR 100 mg/12,5 mg, association fixe de losartan 100 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

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.

FORTZAAR 100 mg/ 12,5 mg est un médicament de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrit chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par losartan 100 mg seul.

Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

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.

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

On ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés par losartan 100mg seul et susceptible de recevoir une association fixe. La population cible de FORTZAAR 100mg/ 12,5mg n'est pas calculable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Boîtes de 28 et 90 comprimés : 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 pour les dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Boîte de 50 (comprimés dans des blisters pré-découpés en dose unitaire) : avis favorable à l'inscription sur des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour le modèle hospitalier dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Conditionnement : adaptés 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 correspondante à des conditionnements de 30 jours de traitement.

Taux de remboursement : 65%