

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

losartan

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 34009 338 524 2 9)

B/90 (CIP : 34009 371 461 6 6)

COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 358 495 8 8)

B/90 (CIP : 34009 371 450 4 6)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	C09CA01 (antagoniste de l'angiotensine II)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.</p> <p>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.</p> <p>Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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.</p> <p>Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Dates des AMM initiales : COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé : 26/04/2002 COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable : 15/02/1995 Rectificatifs les 22/12/2011, 16/07/2012, 22/05/2014 et 01/08/2014 (cf. 05.2.1)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I
Classification ATC	2015 C Système cardio-vasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09C Antagonistes de l'angiotensine II C09CA Antagonistes de l'angiotensine II, non associés C09CA01 losartan

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/03/2011 et son avis d'extension d'indication du 19/10/2011, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans les indications de l'AMM.

En parallèle, la commission évalue l'intérêt du losartan dans l'indication : "Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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. » pour laquelle le laboratoire MSD ne sollicite pas le remboursement.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Concernées par le renouvellement d'inscription :

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

Nouvelle indication :

« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Les comparateurs dans l'extension d'indication sont les autres sartans indiqués dans l'insuffisance cardiaque chronique lorsque le traitement par IEC est inadapté ou en cas d'intolérance ou de contre-indication :

- candésartan (ATACAND/KENZEN – laboratoires AstraZeneca et Takeda),
- valsartan (TAREG/NISIS – laboratoires Novartis Pharma et Ipsen Pharma).

04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

5.1.1 Renouvellement d'inscription : hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique et réduction du risque d'AVC chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques reposant sur une analyse *post-hoc* de l'étude LIFE (Ruwald 2012¹) et une méta-analyse (Connolly 2011²).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

5.1.2 Extension d'indication : Insuffisance cardiaque chronique

L'indication dans le « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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 » a été validée par l'AMM sur la base des trois études décrites ci-après (HEAAL, ELITE I et ELITE II°).

Selon le paragraphe 5.1 du RCP :

« Etude HEAAL

L'étude HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée, internationale, menée chez 3 834 patients insuffisants cardiaques, âgés de 18 à 98 ans (classe II-IV de la NYHA) et intolérants à un traitement par les IEC.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour ou 150 mg de losartan, en plus d'un traitement standard excluant les IEC.

Les patients ont été suivis pendant 4 ans (médiane = 4,7 ans). Le critère principal de l'étude était un critère composite de mortalité toute cause ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 10,1 % ($p = 0,027$; intervalle de confiance à 95 % : 0,82 – 0,99) avec 150 mg de losartan (828 événements) par rapport à 50 mg de losartan (889 événements) pour le nombre de patients répondant au critère composite principal. Ceci était principalement dû à la diminution de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 13,5 % avec 150 mg de losartan par rapport à 50 mg de losartan ($p = 0,025$; intervalle de confiance à 95 % : 0,76 – 0,98). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitement. L'insuffisance rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie ont été plus fréquentes dans le groupe 150 mg que dans le groupe 50 mg mais ces événements indésirables n'ont pas entraîné un nombre d'arrêts de traitement significativement plus important dans le groupe 150 mg.

Etudes ELITE I et ELITE II

Dans l'étude ELITE de 48 semaines menée chez 722 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA), il n'a pas été observé de différence entre les patients traités par le

¹ Ruwald AC et al. Losartan versus atenolol-based antihypertensive treatment reduces cardiovascular events especially well in elderly patients: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hypertens.* 2012 Jun;30(6):1252–9.

² Connolly S et al. for The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens.* 2011 Apr;29(4):623-35.

losartan et ceux traités par le captopril pour le critère principal de modification à long terme de la fonction rénale. La réduction du risque de mortalité avec le losartan par rapport au captopril, observée dans l'étude ELITE I, n'a pas été confirmée dans l'étude ELITE II ultérieure, qui est décrite ci-après.

Dans l'étude ELITE II, 50 mg de losartan une fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg une fois par jour) a été comparé à 50 mg de captopril trois fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg trois fois par jour). Le critère principal de cette étude prospective était la mortalité toute cause.

Dans cette étude, 3 152 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de deux ans (médiane : 1,5 ans) pour déterminer si le losartan était supérieur au captopril pour réduire la mortalité toute cause. Le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril pour la réduction de la mortalité toute cause.

Dans les deux études cliniques contrôlées contre comparateur actif (et non contre placebo) menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, la tolérance du losartan a été supérieure à celle du captopril, d'après l'incidence significativement inférieure d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables et la fréquence significativement plus faible de toux.

Une augmentation de la mortalité a été observée dans l'étude ELITE II dans le petit sous-groupe des patients prenant des bêtabloquants au début de l'étude (22 % de tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque). »

05.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (synthèse des données de tolérance couvrant la période entre le 2 septembre 2010 et le 1^{er} avril 2015). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 12 647 938 patients-années. Au total, 2 536 effets indésirables ont été observés dont 750 graves. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- « Troubles généraux » : inefficacité médicamenteuse, fatigue, malaise,
- « Affections du système nerveux » : sensations vertigineuses, céphalées, dysgueusie,
- « Affections de la peau et des tissus mous » : rash, prurit, angioedème.

Parmi les cas graves, les effets indésirables les plus fréquents ont été : hyperkaliémie (72), insuffisance rénale aiguë (60), angioedème (43), hypotension (38), acidose (32).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications ».

Ces modifications concernent les informations liées à l'utilisation de l'aliskiren et des sartans (double blocage du système rénine angiotensine) notamment chez les patients diabétiques et les patients avec insuffisance rénale (contre-indication, mises en garde, interactions médicamenteuses).

Elles concernent également la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants de 6 mois à 6 ans (posologie) ainsi que la mention des résultats de l'étude HEAAL réalisée chez des patients insuffisants cardiaques.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), COZAAR a fait l'objet de 310 954 prescriptions (197 757 prescriptions de COZAAR 50 mg et 117 197 prescriptions de COZAAR 100 mg).

COZAAR est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle (82% des prescriptions).

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle^{3,4,5}, l'insuffisance cardiaque^{6,7,8}, l'atteinte rénale des patients diabétiques⁹ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/03/2011, la place de COZAAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

3 SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42(5):819-25.

4 ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.

5 NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

6 ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.

7 ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.

8 NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

9 Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations ANAES 2004

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 09/03/2011 et 19/10/11 n'ont pas à être modifiées pour les indications hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique et prévention des AVC chez les hypertendus avec dysfonction ventriculaire.

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Les spécialités COZAAR entrent dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres sartans.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

6.1.2 Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus

- ▶ Les patients diabétiques hypertendus présentent un risque accru de complications micro et macrovasculaires (en particulier rétinopathies et néphropathies).
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités, notamment parmi les autres sartans et les IEC.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

6.1.3 Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, notamment cérébro-vasculaires, engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste important les indications de l'AMM précitées.

6.1.4 Insuffisance cardiaque

- ▶ L'insuffisance cardiaque chronique est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements curatifs.
- ▶ La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à plusieurs classes de médicaments, notamment aux diurétiques, aux IEC et aux bêtabloquants. Le losartan a démontré un intérêt lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés, uniquement chez les patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.

- ▮ Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment parmi les sartans (valsartan, candésartan).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COZAAR est important dans l'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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 ».

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « hypertensions artérielles, traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus et réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Pour rappel, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans l'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs 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 ».

▮ Taux de remboursement proposé : 65%

▮ Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 90 est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Le conditionnement en boîte de 28 n'est pas adapté. 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 de traitement.

▮ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux génériques de COZAAR.