

HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé
FORTZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé
Rapport public d'évaluation (juin 2006)

INTRODUCTION

Le 15 février 1995, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée aux laboratoires Merck Sharp et Dohme-Chibret pour leur spécialité HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés et le 03 août 1999 pour leur spécialité FORTZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication «Traitement de l'hypertension artérielle essentielle lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est insuffisante». Ces spécialités correspondent à une association fixe de deux principes actifs, le losartan, antagoniste de l'angiotensine II, et l'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique. Ces deux principes actifs ont une synergie d'efficacité antihypertensive additive.

Le 31/03/2006, sur la base des résultats de l'étude dite « Hyzaar First Line » (protocole 232), une extension d'indication a été octroyée dans le «Traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise \geq 110 mm Hg)».

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de cette association fixe, ce qui est justifié.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de cette association fixe, ce qui est justifié.

3. DONNEES CLINIQUES

3.1 RECHERCHE DE DOSE

Actuellement, cette association fixe est recommandée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est insuffisante.

Aucune étude de recherche de dose n'a été effectivement réalisée pour cette nouvelle indication, ce qui est justifié, l'efficacité des 2 molécules de l'association prises séparément étant établie et les doses retenues correspondant aux doses minimales efficaces de chacune des 2 molécules.

3.2 EFFICACITE

L'étude « Hyzaar First Line » (protocole 232) est une étude internationale, randomisée, en double aveugle réalisée sur une durée de 6 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité antihypertensive et la tolérance de l'association losartan (Los)/hydrochlorothiazide (HCTZ) versus le losartan en monothérapie chez des patients atteints d'hypertension artérielle sévère (PADass moyenne confirmée \geq 110 mm Hg).

585 patients ont été randomisés en 2 groupes de traitement Los 50 mg/HCTZ 12,5 mg ou Los 50 mg, une fois par jour selon un rapport de 2/1.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la proportion de patients atteignant l'objectif tensionnel (PADass minimale moyenne $<$ 90 mm Hg) dans le groupe Los 50 mg/HCTZ 12,5 mg par rapport au groupe Los 50 mg après 4 semaines de traitement.

Le pourcentage de patients qui atteignaient l'objectif de PADass minimale moyenne (PADass minimale moyenne < 90 mm Hg) après 6 semaines de traitement, considéré comme un des objectifs secondaires d'efficacité de l'association thérapeutique Los/HCTZ contre le Los en monothérapie, a également été évalué.

Considérant le critère principal d'évaluation, après 4 semaines de traitement le pourcentage de patients ayant atteint la valeur cible de pression artérielle diastolique (PAD en position assise au creux de l'effet < 90 mm Hg) était significativement plus élevé dans le groupe de patients recevant l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg que dans le groupe de patients recevant le losartan à la dose de 50 ou 100 mg en monothérapie (17,6 % contre 9,4 %, respectivement ; $p = 0,007$). De même, après 6 semaines de traitement, un plus grand nombre de patients recevant l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg ou losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg (représentant 75% des patients) ont atteint la valeur cible de pression artérielle diastolique par rapport à ceux qui recevaient le losartan à la dose de 50, 100 mg ou de 150 mg en monothérapie (29,8 % contre 12,5 %, respectivement ; $p < 0,001$). Il est à noter que le pourcentage de patients atteignant l'objectif tensionnel reste faible (respectivement 17,6% contre 9,4% sur le critère principal).

L'objectif de pression artérielle systolique (Pression Artérielle Systolique moyenne en position assise au creux de l'effet < 140 mmHg) a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients après 4 et 6 semaines de traitement dans le groupe recevant l'association Los 50 mg/HCTZ 12,5 mg que dans le groupe losartan en monothérapie (respectivement 24,5 % versus 11,9 % ; $p < 0,001$ et 36,9 % versus 14,1 % ; $p < 0,001$).

3.3 TOLERANCE

Le profil de tolérance dans l'étude « Hyzaar First Line » (protocole 232) ne diffère pas de ce qui est attendu avec ce type d'association fixe.

Une attention particulière a été portée à un ensemble prédéfini d'événements indésirables suspectés liés aux traitements lors de l'administration de la première dose, puis aux semaines 2, 4 et 6, à savoir : étourdissements, syncope, hypotension artérielle et détérioration de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie > 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale). Les taux d'incidence de ces événements indésirables cliniques prédéfinis et de ceux jugés imputables au médicament ont été similaires dans les différents groupes de traitement.

Aucun cas de syncope n'est survenu au cours de l'étude.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier, le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme favorable pour l'octroi d'une extension d'indication sur la base :

- d'une efficacité considérée comme modeste mais démontrée sur la base des résultats de l'étude « Hyzaar First Line » (protocole 232) dans le traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg).
- d'un profil de sécurité acceptable.

CONCLUSION

L'association fixe losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg est désormais indiquée dans le « traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg). ».

La rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) décrit les principaux résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude « Hyzaar First Line ».