

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**29 avril 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 février 2015  
a fait l'objet d'une audition le 29 avril 2015*

**SEVIKAR 20/5 mg comprimés pelliculés**

Boîte de 30 (CIP : 34009 388 582 6 6)

Boîte de 50 (CIP : 34009 573 867 3 3)

Boîte de 90 (CIP : 34009 388 584 9 5)

**SEVIKAR 40/5 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 30 (CIP : 34009 388 578 9 4)

Boîte de 50 (CIP : 34009 573 870 4 4)

Boîte de 90 (CIP : 34009 388 580 3 7)

**SEVIKAR 40/10 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 30 (CIP : 34009 388 574 3 6)

Boîte de 50 (CIP : 34009 573 871 0 5)

Boîte de 90 (CIP : 34009 388 577 2 6)

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE

DCI	olmésartan médoxomil, amlodipine
Code ATC (2014)	C09DB02 (Antagonistes de l'angiotensine et inhibiteurs calciques)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments à base d'olmésartan à la demande de la Commission suite à une auto-saisine et suite à une saisine de la DGS en application des articles R 163-21 et R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM initiale (procédure)	03/10/2008 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	C	Système cardiovasculaire
	C09	Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine
	C09D	Antagonistes de l'angiotensine II en association
	C09DB	Antagonistes de l'angiotensine et inhibiteurs calciques
	C09DB02	Olmésartan médoxomil et amlodipine

## 02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :**

### 02.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications cardiovasculaires.
- ▀ L'efficacité de l'olmésartan a été démontrée uniquement en termes de réduction importante des chiffres tensionnels (critère de jugement intermédiaire). L'efficacité de l'olmésartan, en termes de morbi-mortalité, n'a pas été démontrée à ce jour.  
Or, chez la majorité des patients présentant une hypertension artérielle, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des autres antihypertenseurs (diurétiques, IEC, inhibiteurs calciques et bêtabloquants), et notamment par la plupart des autres sartans, qui ont démontré un bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité.  
Par ailleurs, le profil de tolérance de l'olmésartan est différent des autres sartans disponibles ; en effet, l'olmésartan peut entraîner des entéropathies graves se traduisant par une diarrhée chronique sévère avec perte de poids importante pouvant entraîner une hospitalisation prolongée. Les résultats de l'étude complémentaire réalisée par la CNAMTS confirment que le risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption intestinale par rapport aux IEC, dont les entéropathies, est significativement supérieur avec olmésartan. Pour les six autres sartans disponibles (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan) ce sur-risque n'a pas été retrouvé. Ce résultat est concordant avec les données actuelles de la littérature.

Ainsi, compte-tenu de :

- l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction des chiffres tensionnels ;
- l'absence de démonstration d'un effet de ce sartan en termes de morbi-mortalité ;
- un sur-risque documenté d'entéropathies très rares mais graves,

l'utilisation de l'olmésartan peut représenter un désavantage pour les patients par rapport à la prescription des autres sartans disponibles.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques au sein des sartans ainsi que 4 autres classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, inhibiteurs calciques et bêtabloquants).

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique associé à l'hypertension artérielle essentielle et aux pathologies cardiovasculaires pour lesquelles elle représente un facteur de risque est important.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable à l'hypertension artérielle constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (Objectifs 69 et 71 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Toutefois, les traitements existants (notamment les autres sartans) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Au vu des données des essais cliniques disponibles qui repose sur la seule réduction des chiffres tensionnels et en l'absence de donnée de morbi-mortalité, l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie des spécialités à base d'olmésartan n'est pas démontré contrairement à d'autres antihypertenseurs pour lesquels un tel impact est démontré.

Par ailleurs, le risque d'entéropathies graves, bien que très rare, a été identifié majoritairement avec l'olmésartan.

En conséquence, les spécialités à base d'olmésartan ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SEVIKAR est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.**

## 02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 02.3 Population cible

Sans objet.

## 03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités SEVIKAR sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission recommande que l'entrée en vigueur de la radiation ne se fasse qu'après un délai d'un an afin que les patients disposent du temps nécessaire aux éventuelles modifications thérapeutiques.**

# RÉÉVALUATION DES SPÉCIALITÉS À BASE D'OLMÉSARTAN

## - RAPPORT D'ÉVALUATION -

### 01 CONTEXTE

---

L'olmésartan appartient à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartan) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. En France, il est commercialisé en monothérapie (ALTEIS et OLMETEC) et en association à l'hydrochlorothiazide (ALTEISDUO et CoOLMETEC) ou à l'amlodipine (AXELER et SEVIKAR). Les associations fixes sont indiquées chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan seul ou par amlodipine seule.

Ces spécialités sont examinées par la Commission de la transparence dans le cadre d'une réévaluation du service médical rendu, en réponse à une saisine de la DGS ainsi qu'à une autosaisine de la Commission faisant suite à la publication d'une étude américaine<sup>1</sup> en 2012 et de la publication par la FDA en juillet 2013 d'une « information de sécurité faisant état de cas graves d'entéropathies (atteintes de l'intestin associées à une malabsorption) liés à un traitement par olmésartan. »

Au regard de cette information, et de la description de cas similaires en France<sup>2</sup>, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié le 12 juillet 2013 un point d'information, afin de sensibiliser les professionnels de santé à ce risque. L'ANSM a ainsi recommandé « qu'un avis soit pris auprès d'un gastro-entérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment). Si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique, l'olmésartan devra être arrêté et remplacé par un autre antihypertenseur. »<sup>3</sup>

Ce sur-risque a été confirmé dans un travail complémentaire par rapport aux IEC réalisé par la CNAMTS en date du 18 mars 2014<sup>4</sup>.

L'enquête officielle de pharmacovigilance sur l'olmésartan et le risque d'entéropathies, menée par le CRPV de Bordeaux, et présentée lors du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014<sup>5</sup> a conclu que « l'existence d'entéropathie à l'olmésartan ne fait aujourd'hui aucun doute même si le mécanisme reste inconnu. »

Dans un point d'information du 15 juillet 2014, l'ANSM a rappelé ce risque spécifique grave et très rare et a renforcé ses recommandations aux professionnels de santé.

En parallèle, une variation des RCP et des notices des spécialités à base d'olmésartan a été réalisée au niveau européen afin de prendre en compte cet effet indésirable spécifique et très rare.

---

<sup>1</sup> Rubio-Tapia A. and al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc 2012;87:7

<sup>2</sup> ANSM. Compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 10 septembre 2013

<sup>3</sup> Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil. ANSM, Point d'information, 12 juillet 2013.

<sup>4</sup> Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies - Etude CNAMTS-DSES-DESP (18/03/2014) - Rapport (27/03/2014)

<sup>5</sup> ANSM. Compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

- OLMETEC et ALTEIS :

« **Traitement de l'hypertension artérielle essentielle** »

- CoOLMETEC et ALTEISDUO 20/12,5 mg et 20/25mg :

« **Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.**

**ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul. »**

- CoOLMETEC et ALTEISDUO 40/12,5 mg et 40/25mg :

« **Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC/ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. »**

- SEVIKAR et AXELER :

« **Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR/AXELER est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. »**

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

---

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire. Elle se définit comme une élévation de la pression artérielle (PA), en référence à des seuils de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) établis par les experts internationaux. Les valeurs actuellement acceptées pour définir une HTA sont une PAS > 140 mmHg et/ou une PAD > 90 mmHg mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois)<sup>6 7</sup>.

L'HTA peut témoigner de la présence d'une maladie sous jacente (HTA secondaire) dans environ 10% des cas. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle.

L'hypertension artérielle essentielle est une maladie qui peut être grave, par ses complications et engager le pronostic vital. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA serait responsable de 18% des décès dans les pays riches en 2004 (2<sup>ème</sup> facteur de risque (FDR) responsable de décès après le tabac) et de 45% des décès d'origine cardiovasculaire. Les décès cardiovasculaires représentaient 30% de l'ensemble des décès en France en 2008.

L'amélioration du contrôle tensionnel est une priorité avec pour objectif de réduire la morbi-mortalité (décès, AVC, infarctus, insuffisance rénale terminale et démence).

---

<sup>6</sup> Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). Recommandations. Mesures de la pression artérielle pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu (2011). Site internet : SFHTA. 2011 consulté le 17 novembre 2014]

<sup>7</sup> Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). Recommandations Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte (2013), Site internet : SFHTA [consulté le 17 novembre 2014]

L'HTA n'est qu'un des FDR d'événement cardiovasculaire. La prise en charge globale du patient hypertendu repose sur le contrôle de la pression artérielle et la gestion des FDR-CV associés, avec en particulier la mise en place de stratégies non-pharmacologiques (ex : mesures hygiéno-diététiques) chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel. Si nécessaire, un traitement médicamenteux est intégré dans cette prise en charge globale.

En 2014, parmi les classes médicamenteuses indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle, cinq d'entre elles ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire : les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Tous ces médicaments sont utilisables sous la forme de multiples spécialités, en mono ou multithérapie, pris seuls ou en association fixe.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Olmésartan seul

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) disponibles sur le marché et avec une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle.

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT/Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Candésartan 4,8, 16 et 32 mg (ATACAND, KENZEN, génériques) ASTRAZENECA et TAKEDA	oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte	14/09/2011 Renouvellement d'inscription (RI)	Important	oui
Eprosartan 300 mg (TEVETEN) ABBOTT PRODUCTS SAS		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle	21/09/2011 RI	Important	oui
Irbésartan 75,150 et 300 mg (APROVEL, génériques) SANOFI-AVENTIS		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle	03/10/2012 RI	Important	oui
Losartan 50 et 100 mg (COZAAR, génériques) MSD		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.	09/03/2011 RI	Important	oui
Telmisartan 40 et 80 mg (MICARDIS, PRITOR, génériques) BOEHRINGER INGELHEIM BAYER		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.	20/11/2013 RI	Important	oui
Valsartan 80 et 160 mg (NISIS, TAREG et génériques) Valsartan 40 mg (TAREG et génériques) IPSEN PHARMA NOVARTIS PHARMA		Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle (NISIS 80 et 160 mg seulement)	23/03/2011 (NISIS) 16/02/2011 (TAREG) RI	Important	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

D'autres antihypertenseurs sont disponibles sur le marché :

- des classes ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs calciques et bêtabloquants,
- des classes ayant démontré leur efficacité uniquement en termes de réduction de la pression artérielle : inhibiteur de la rénine, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

## 05.2 Associations fixes

### - Avec hydrochlorothiazide

Les autres comparateurs sont les associations fixes d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) et d'hydrochlorothiazide.

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT/Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
<b>Association à hydrochlorothiazide 12,5 mg</b>					
Candésartan 8 et 16 mg (COKENZEN, HYTACAND et génériques) ASTRAZENECA TAKEDA	oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie	22/06/2011 (COKENZEN) 16/02/2011 (HYTACAND) RI	Important	oui
Irbésartan 150 et 300 mg (COAPROVEL et génériques) SANOFI-AVENTIS		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul	03/10/2012 RI	Important	oui
Losartan 50er 100 mg (FORTZAAR, HYZAAR et génériques) MSD		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie	09/03/2011 RI	Important	oui
Telmisartan 40 et 80 mg (MICARDISPLUS, PRITORPLUS et génériques) BOEHRINGER INGELHEIM BAYER		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle  Ces associations à doses fixes sont indiquées chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie.	20/06/2012 (PRITORPLUS) 03/10/2012 (MICARDISPLUS) RI	Important	oui
Valsartan 80 et 160 mg (COTAREG, NISISCO et génériques) IPSEN PHARMA NOVARTIS PHARMA		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. COTAREG/NISISCO association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie	09/03/2011 RI	Important	oui



Association à hydrochlorothiazide 25 mg					
Irbésartan 300 mg (COAPROVEL) SANOFI-AVENTIS		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul.	03/10/2012 RI	Important	oui
Losartan 100 mg (FORTZAAR) MSD		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie »	09/03/2011 RI	Important	oui
Telmisartan 80mg (MICARDISPLUS, PRITORPLUS et génériques) BOEHRINGER INGELHEIM BAYER	oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle  Ces associations à doses fixes sont indiquées chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous les associations à doses fixes 80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.	03/10/2012 (MICARDISPLUS) 20/06/2012 (PRITORPLUS) RI	Important	oui
Valsartan 160mg (COTAREG, NISISCO et génériques) IPSEN PHARMA NOVARTIS PHARMA		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. COTAREG/NISICO association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie	09/03/2011 RI	Important	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

- **Avec amlodipine**

Les autres comparateurs sont les associations fixes d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'amlodipine.

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT/Motif	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>Association à amlodipine 5 et 10 mg</b>						
Telmisartan 40 et 80 mg (TWYNSTA) BOEHRINGER INGELHEIM	oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte : - traitement additionnel : TWYNSTA est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine. - traitement substitutif : Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives.	15/12/2010 Inscription	Important	V	oui
Valsartan 80 et 160 mg (EXFORGE) NOVARTIS PHARMA A noter : l'association valsartan 80 mg/amlodipine 10 mg n'a pas d'AMM		Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. EXFORGE est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie »	02/10/2013 RI	Important	NC	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.3 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents même si les autres ARA II (sartans), seuls ou en association, sont à considérer plus particulièrement dans la mesure où ils appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique que l'olmésartan.**

## 06 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ALTEIS

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Allemagne	Oui (Juillet 2012)
Autriche	Oui (Juillet 2004)
Belgique	Oui (Juillet 2004)
Bulgarie	Non
Chypre	Non
Espagne	Oui (Avril 2004)
Estonie	Non
Finlande	Oui (Mai 2012)
Grèce	Oui (Mai 2005)
Hongrie	Non
Irlande	Oui (Janvier 2004)
Italie	Oui (Novembre 2005)
Lettonie	Oui (Décembre 2005)
Lituanie	Oui (Octobre 2005 pour les dosages 10 et 20 mg ; Mai 2013 pour le dosage 40 mg)
Luxembourg	Oui (Novembre 2004)
Malte	Non
Pologne	Non
Portugal	Oui (Novembre 2004)
République Tchèque	Non
Roumanie	Non
Slovaquie	Non
Suisse	Oui (Juillet 2005)

### OLMETEC

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Allemagne	Oui (septembre 2002)
Autriche	Oui (octobre 2004)
Belgique	Oui (août 2004)
Danemark	Non
Espagne	Oui (mai 2004)
Finlande*	Oui (janvier 2006)
Irlande	Oui (janvier 2004)
Italie	Oui (janvier 2005)
Luxembourg	Oui (mai 2004)
Norvège**	Oui (mai 2005)
Pays-Bas	Oui (avril 2004)
Portugal	Oui (janvier 2005)
Royaume-Uni	Oui (juin 2003)
Suisse	Oui (juillet 2005)
Turquie	Oui (octobre 2005 pour les boîtes de 28 comprimés et novembre 2012 pour les boîtes de 84 comprimés)

\* Commercialisation assurée par le Laboratoire Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals

\*\* Commercialisation assurée par le Laboratoire Takeda Pharma (formerly Nycomed)

## CoOLMETEC

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Allemagne	Oui (juin 2005 pour les dosages à 20 mg et avril 2010 pour les dosages à 40 mg)
Autriche	Oui (janvier 2006 pour les dosages à 20 mg et mai 2010 pour les dosages à 40 mg)
Belgique	Oui (février 2007 pour les dosages à 20 mg et février 2011 pour les dosages à 40 mg)
Danemark	Oui (mai 2006)
Espagne	Oui (mai 2007 pour les dosages à 20 mg et janvier 2011 pour les dosages à 40 mg)
Finlande	Oui (juillet 2006)
Irlande	Oui (mai 2006 pour les dosages à 20 mg et octobre 2010 pour les dosages à 40 mg)
Italie	Oui (mars 2007 pour les dosages à 20 mg et mai 2012 pour les dosages à 40 mg)
Luxembourg	Oui (février 2007 pour les dosages à 20 mg et avril 2011 pour les dosages à 40 mg)
Norvège	Oui (avril 2007)
Pays-Bas	Oui (avril 2006 pour les dosages à 20 mg et juillet 2010 pour les dosages à 40 mg)
Portugal	Oui (juin 2007 pour les dosages à 20 mg et septembre 2013 pour les dosages à 40 mg)
Royaume-Uni	Oui (avril 2006 pour les dosages à 20 mg et avril 2010 pour le dosage à 40 mg)
Suisse	Oui (décembre 2005 pour les dosages à 20 mg et février 2011 pour les dosages à 40 mg)
Turquie	Oui (août 2008)

## ALTEISDUO

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Autriche	Oui (avril 2006 pour les dosages à 20 mg et juillet 2010 pour les dosages à 40 mg)
Belgique	Oui (juillet 2006 pour les dosages à 20 mg et décembre 2010 pour les dosages à 40 mg)
Espagne	Oui (mai 2007 pour les dosages à 20 mg et janvier 2011 pour les dosages à 40 mg)
Finlande	Oui (mai 2012 pour le dosage 20 mg/12,5 mg)
Grèce	Oui (novembre 2006 pour les dosages à 20 mg et mai 2014 pour les dosages à 40 mg)
Irlande	Oui (mai 2006 pour les dosages à 20 mg et septembre 2010 pour les dosages à 40 mg)
Italie	Oui (février 2007 pour tous les dosages)
Lettonie	Oui (décembre 2008 pour les dosages à 20 mg)
Lithuanie	Oui (février 2008 pour les dosages à 20 mg)
Luxembourg	Oui (janvier 2007 pour les dosages à 20 mg et mai 2011 pour les dosages à 40 mg)
Norvège	Oui (avril 2007)
Portugal	Oui (mai 2007 pour les dosages à 20 mg et mai 2013 pour les dosages à 40 mg)
Suisse	Oui (décembre 2005 pour les dosages à 20 mg et février 2011 pour les dosages à 40 mg)

## SEVIKAR

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Allemagne	Oui (janvier 2009)
Autriche	Oui (février 2009)
Belgique	Oui (juin 2009)
Espagne	Oui (mai 2009)
Finlande	Oui (septembre 2010)
Italie	Oui (août 2011)
Luxembourg	Oui (juillet 2009)
Norvège	Oui (janvier 2011)
Pays-Bas	Oui (janvier 2009)

Portugal	Oui (septembre 2010*)
Royaume-Uni	Oui (avril 2009)
Suisse	Oui (février 2009)

\* SEVIKAR® 20 mg/5 mg uniquement

## AXELER

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
Autriche	Oui (29 juin 2009)
Belgique	Oui (02 juin 2009)
Estonie	Oui (28 novembre 2012)
Allemagne	Oui (01 janvier 2009)
Grèce	Oui (04 mai 2009)
Irlande	Oui (01 octobre 2009)
Italie	Oui (01 juillet 2011)
Lettonie	Oui (01 juillet 2010)
Lituanie	Oui (08 mai 2011)
Luxembourg	Oui (01 juillet 2009)
Portugal	Oui (01 avril 2010)
Espagne	Oui (30 juin 2009)
Suisse	Oui (01 février 2009)

## 07 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Seuls les avis d'inscription et les derniers avis rendus par la Commission sont présentés ci-dessous :

### ALTEIS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	25 février 2004  Demande d'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
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.
<b>ASMR</b>	« Dans cette indication, l'olmésartan médoxomil n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres sartans (losartan, valsartan, candésartan et l'irbésartan) »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29 avril 2009  Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

### OLMETEC

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	25 février 2004  Demande d'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
--	---

<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.
<b>ASMR</b>	« Dans cette indication, l'olmésartan médoxomil n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres sartans (losartan, valsartan, candésartan et l'irbésartan) »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29 avril 2009 Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

### **CoOLMETEC**

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29 mars 2006 Demande d'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 (dosages 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg)
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC est une association fixe indiquée chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.
<b>ASMR</b>	« La spécialité COOLMETEC, association fixe d'olmésartan 20 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25 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. »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	16 juin 2010 Demande d'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 (dosages 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg)
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC sont des associations fixes indiquées chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 janvier 2011 Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC sont des associations fixes indiquées chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul (dosages 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg) et par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul (dosages 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg).
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

## **ALTEISDUO**

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29 mars 2006 Demande d'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 (dosages 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg)
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important.
<b>ASMR</b>	« La spécialité ALTEISDUO, association fixe d'olmésartan 20mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément. »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	16 juin 2010 Demande d'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 (dosages 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg)
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO sont des associations fixes indiquées chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 janvier 2011 Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO sont des associations fixes indiquées chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul (dosages 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg) et par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul (dosages 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg).
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

## **SEVIKAR**

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 février 2009 Demande d'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
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important.
<b>ASMR</b>	« Les spécialités SEVIKAR 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg et 40 mg/10 mg associations fixes d'olmésartan médoxomil 20 ou 40 mg et de bésilate d'amlodipine 5 ou 10 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément. »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 décembre 2013 Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

### **AXELER**

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 février 2009 Demande d'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
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. AXELER est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités est important.
<b>ASMR</b>	« Les spécialités AXELER 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg et 40 mg/10 mg associations fixes d'olmésartan médoxomil 20 ou 40 mg et de bésilate d'amlodipine 5 ou 10 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément. »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 décembre 2013 Demande de renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. AXELER est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par ces spécialités reste important.



## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

---

Les spécialités à base d'olmésartan, seul ou en association, ont démontré une efficacité sur la réduction des chiffres tensionnels (PAS et PAD), qui sont des critères intermédiaires de jugement. Il n'existe pas, à ce jour, de donnée ayant démontré l'efficacité de l'olmésartan en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardiovasculaire, contrairement à la majorité des autres sartans.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Olmésartan seul

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 25/02/2004), la Commission avait analysé 3 études (6, 7 et 8) randomisées, en double aveugle et multicentriques dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'olmésartan par rapport à 4 autres sartans, en termes d'évolution de la PAD assise ou ambulatoire diurne.

Les résultats de ces 3 études ont montré qu'olmésartan réduisait de façon statistiquement significative la PAD par rapport aux autres sartans, après 8 à 12 semaines de traitement et la PAD ambulatoire diurne après 1,2 et 8 semaines.

Les nouvelles données fournies dans le cadre de cette réévaluation reposent sur :

- 2 études randomisées, en double aveugle (Mallion et al.<sup>8</sup> et Malacco et al.<sup>9</sup>) comparant l'efficacité et la tolérance d'olmésartan par rapport au ramipril chez le sujet âgé hypertendu après 12 semaines de traitement, en termes de variation de la pression artérielle ou de taux de patients avec une pression artérielle contrôlée.
- 1 méta-analyse (étude Wang et al.<sup>10</sup>) comparant l'efficacité et la tolérance d'olmésartan par rapport aux autres sartans.

Les laboratoires ont également déposé les quatre nouvelles études suivantes:

- 1 analyse groupée des données individuelles des patients issus des études de Mallion et al. et Malacco et al (étude Omboni et al.<sup>11</sup>), qui compte tenu de sa méthodologie, ne sera pas développée dans cet avis.
- 1 étude de titration forcée (étude Weir et al.<sup>12</sup>), randomisée, comparative, qui a évalué l'efficacité d'olmésartan par rapport à losartan en termes de variation de la PAD assise après 8 semaines de traitement. Cette étude ne sera pas détaillée car, la titration forcée ne correspond ni à la pratique clinique, qui utilise la titration optionnelle avec ajustement sur un chiffre cible de pression artérielle (PA), ni aux posologies validées par l'AMM.

---

<sup>8</sup> Mallion JM, Omboni S, Barton J et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press* 2011;20(Suppl 1):3-11

<sup>9</sup> Malacco E, Omboni S, Volpe M et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010;28:2342-50

<sup>10</sup> Wang L, Zhao JW, Liu B et al. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:335-44

<sup>11</sup> Omboni S, Malacco E, Mallion JM et al. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *J Hypertens* 2012;30:1468-77

<sup>12</sup> Weir MR, Punzi HA, Flack JM et al. A randomized, double-blind, forced-titration study to compare olmesartan medoxomil versus losartan potassium in patients with stage 1 and 2 hypertension. *Postgrad Med* 2011;123:80-7

- 2 études exploratoires (études Flack et al.<sup>13</sup>, Etude Punzi et al.<sup>14</sup>) ayant pour objectifs de comparer l'efficacité et la tolérance d'olmésartan par rapport au losartan chez les sujets hypertendus après 8 semaines de traitement, et qui compte tenu de leur méthodologie, ne seront pas développées dans cet avis.

➤ **Etude de Mallion et al.<sup>8</sup>**

**Méthodologie**

Schéma d'étude : étude comparative olmésartan versus ramipril, randomisée, en double aveugle, multicentrique (dont 2 centres en France) et groupes parallèles réalisée chez 345 patients âgés (≥ 65 ans) hypertendus après 12 semaines de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes de 65 à 89 ans avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée (90<PAD< 109 mmHg en position assise et/ou 140<PAS<179 mmHg après 2 semaines de wash-out sous placebo).

Traitements évalués :

- olmésartan 10 mg/j, n = 170

- ramipril 2,5mg/j, n = 175

En cas de PA non contrôlée (PA en position assise ≥ 140/90 mmHg ou ≥ 130/80 mmHg chez les patients diabétiques), ces doses pouvaient être doublées après 2 semaines puis après 6 semaines de traitement jusqu'à atteindre une dose maximale de 40 mg pour l'olmésartan et de 10 mg pour le ramipril.

Critère principal de jugement : proportion de patient présentant une PAS assise contrôlée (≤ 140 mmHg ou ≤ 130 chez les patients diabétiques) et une PAD assise contrôlée (≤ 90 mmHg ou ≤ 80 chez les patients diabétiques) à 12 semaines.

Analyse statistique : test de X<sup>2</sup>, risque α bilatéral de 5% et IC 95%. L'analyse principale a porté sur la population en intention de traiter (ITT).

**Résultats**

Au total, 351 patients ont été randomisés et 345 ont été inclus dans la population en ITT, soit 170 patients dans le bras olmésartan et 175 dans le bras ramipril.

Caractéristiques des patients inclus :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 72 (± 5) ans dans le bras olmésartan et de 71 (± 5) ans dans le bras ramipril. Trente patients (n=30,18%) du bras olmésartan et 49 (28%) du bras ramipril étaient diabétiques. La PAS assise moyenne à l'inclusion était de 162 (± 10) mmHg dans le bras olmésartan et de 159 (± 10) mmHg dans le bras ramipril. La PAD assise moyenne à l'inclusion était de 95 (± 5) mmHg dans le bras olmésartan et de 94 (± 4) mmHg dans le bras ramipril.

Après 12 semaines de traitement, la dose maximale de 40 mg d'olmésartan était administrée à 66,0% des patients du bras olmésartan, et la dose maximale de 10 mg de ramipril à 73,9% des patients du bras ramipril.

Résultats d'efficacité :

Après 12 semaines de traitement, le nombre de patients contrôlés en termes de PAS et PAD a été de 38,8% dans le bras olmésartan et de 26,3% dans le bras ramipril (p=0,013).

➤ **Etude de Malacco et al.<sup>9</sup>**

<sup>13</sup> Flack JM, Graff A, Li W et al. Efficacy/safety of olmesartan medoxomil versus losartan potassium in patients by stage 1 or 2 hypertension. Postgrad Med 2012;124:59-70

<sup>14</sup> Punzi HA, Lewin A, Li W et al. Efficacy/safety of olmesartan medoxomil versus losartan potassium in naïve versus previously treated subjects with hypertension. Adv Ther 2012;29:524-37

## **Méthodologie**

Schéma d'étude : étude comparative olmésartan versus ramipril, randomisée, en double aveugle, multicentrique italienne en groupes parallèles réalisée chez 1 081 sujets âgés ( $\geq 65$  ans) hypertendus suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes de 65 à 89 ans avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée (définie comme une PAD comprise entre 90 et 109 mmHg en position assise et/ou une PAS comprise entre 140 et 179 mmHg après 2 semaines de wash-out sous placebo).

### Traitements évalués :

- olmésartan 10 mg/j, n=542,

- ramipril 2,5mg/j, n=539

En cas de PA non contrôlée (PA en position assise  $\geq 140/90$  mmHg ou  $\geq 130/80$  mmHg chez les patients diabétiques), ces doses pouvaient être doublées après 2 semaines puis après 6 semaines de traitement jusqu'à atteindre une dose maximale de 40 mg pour l'olmésartan et de 10 mg pour le ramipril.

Critère principal de jugement : variation de la PAS et de la PAD après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

Analyse statistique : test de Student (t), risque  $\alpha$  bilatéral de 5% et IC 95%. L'analyse principale a porté sur la population en intention de traiter (ITT).

## **Résultats**

Au total, 1102 patients ont été randomisés et 1081 ont été inclus dans la population en ITT, soit 542 patients dans le bras olmésartan et 539 dans le bras ramipril.

### Caractéristiques des patients inclus :

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 72 ( $\pm 5$ ) ans dans les deux bras de traitement. La proportion de patients diabétiques était similaire entre les groupes (20% dans chaque bras). La PAS assise moyenne à l'inclusion était de 156 ( $\pm 10$ ) mmHg dans les bras olmésartan et ramipril. La PAD assise moyenne à l'inclusion était de 91 ( $\pm 7$ ) mmHg dans le bras olmésartan et de 90 ( $\pm 7$ ) mmHg dans le bras ramipril.

Après 12 semaines de traitement, la dose maximale de 40 mg d'olmésartan était administrée à 42,5% des patients du bras olmésartan, et la dose maximale de 10 mg de ramipril à 51,6% des patients du bras ramipril.

### Résultats d'efficacité :

Après 12 semaines de traitement, la réduction de la PAS a été statistiquement plus importante dans le bras olmésartan (17,8 mmHg (IC<sub>95%</sub> [16,8 ; 18,9])) par rapport au bras ramipril (15,7 mmHg (IC<sub>95%</sub> [14,7 ; 16,8])), ( $p=0,01$ ).

Après 12 semaines de traitement, la réduction de la PAD a été statistiquement plus importante dans le bras olmésartan (9,2 mmHg (IC<sub>95%</sub> [8,6 ; 9,8])) par rapport au bras ramipril (7,7 mmHg (IC<sub>95%</sub> [7,1 ; 8,3])), ( $p=0,01$ ).

### ➤ Méta-analyse de Wang et al.<sup>10</sup>

Dans cette méta-analyse, la revue de la littérature a été réalisée sur des publications parues jusqu'en juillet 2010, à partir des bases de données Pubmed, EMBASE, SinoMed et Cochrane Central Register of Controlled trials, sans aucune restriction linguistique.

Les études sélectionnées étaient des essais cliniques randomisés prospectifs qui comparaient l'efficacité de l'olmésartan versus les autres sartans en monothérapie, en termes de réduction de la PAD/PAS assises chez des patients hypertendus, avec ou sans autres co-morbidités. Deux auteurs ont sélectionné les essais cliniques de façon indépendante et selon une méthodologie prédéfinie ; les études redondantes ont été exclues.

### Critère principal de jugement :

Réduction de la PAS et PAD entre la valeur à l'inclusion et la fin du traitement par l'ARA II (sartan).

### Résultats

Au total, 22 études ont été sélectionnées. Parmi celles-ci, 12 études comparaient l'olmésartan au losartan chez 2133 patients, et 9 études comparaient l'olmésartan au valsartan chez 1595 patients en termes de réduction de la pression artérielle.

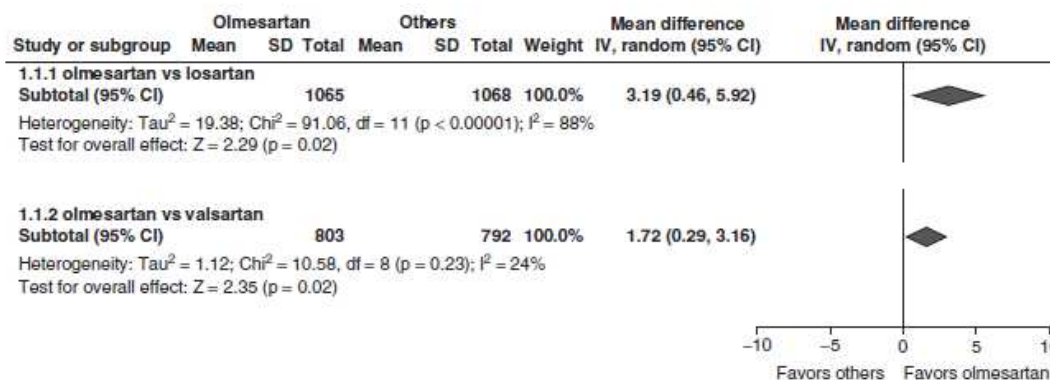
#### Réduction de la PAS :

Une différence statistiquement significative, en faveur des patients traités par olmésartan, a été observée :

- versus losartan avec une différence moyenne de réduction de la PAS de 3,19 mmHg (IC<sub>95%</sub> [0,46 ; 5,92], p=0,02)
- et versus valsartan avec une différence moyenne de réduction de 1,72 mmHg (IC<sub>95%</sub> [0,29 ; 3,16], p=0,02).

Compte tenu de l'hétérogénéité mise en évidence dans les groupes olmésartan versus losartan (I<sup>2</sup>=88%), ces résultats sont donnés à titre indicatif.

**Figure 1 :** Réduction de la PAS chez les patients traités par olmésartan par rapport à ceux traités par losartan ou valsartan



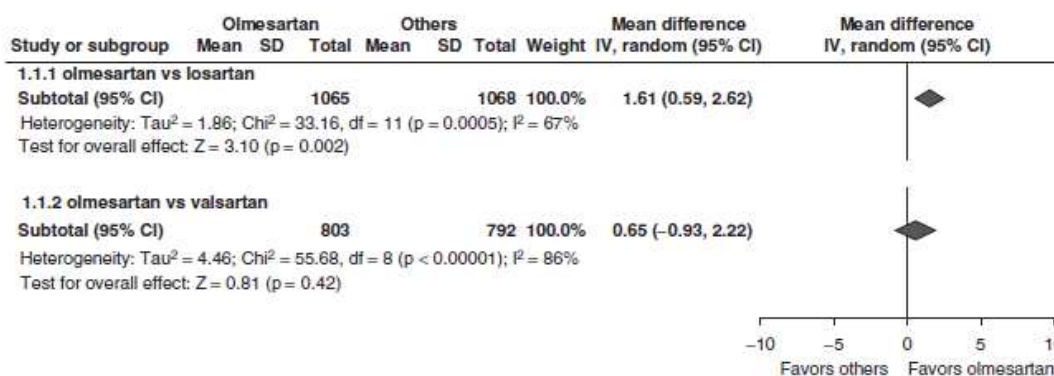
#### Réduction de la PAD :

Une différence statistiquement significative, en faveur des patients traités par olmésartan, a été observée versus losartan avec une différence moyenne de réduction de la PAD de 1,61 mmHg (IC 95% [0,59 ; 2,62], p=0,002).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de réduction de la PAD chez les patients traités par olmésartan par rapport aux patients traités par valsartan.

Compte tenu de l'hétérogénéité mise en évidence dans les groupes olmésartan versus losartan (I<sup>2</sup>=67%) et olmésartan versus valsartan (I<sup>2</sup>=86%), l'interprétation des résultats est difficile.

**Figure 2 :** Réduction de la PAD chez les patients traités par olmésartan par rapport à ceux traités par losartan ou valsartan



### 8.1.2 Olmésartan + hydrochlorothiazide

Dans le cadre de la demande d'inscription d'ALTEISDUO et CoOLMETEC 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg (avis du 29/03/2006), la Commission avait analysé 2 études, randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité d'olmésartan/hydrochlorothiazide, en termes de réduction de la PAD, par rapport à l'association fixe losartan/HCTZ (étude SE-866-CMB/04) et par rapport à la prise séparée d'aténolol et d'HCTZ (étude SE-866/17).

Les résultats de l'étude SE-866-CMB/04 n'ont pas montré de différence statistiquement significative, en termes de variation de la PAD à 12 semaines, entre les groupes olmésartan/HCTZ 20 mg/12,5 mg et losartan/HCTZ 50/12,5 mg. Les résultats de l'étude SE-866/17 ont montré que l'association fixe olmésartan/HCTZ 25 mg était non inférieure à l'association aténolol/HCTZ 25 mg, en termes de variation de la PAD à 12 semaines.

Dans le cadre de la demande d'inscription d'ALTEISDUO et CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg (avis du 16/06/2010), la Commission avait analysé 3 études de phase III (303, 301 et 302), randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité d'olmésartan/hydrochlorothiazide 40/12,5 et/ou 40/25 mg, en termes de réduction de la PAD, chez des patients hypertendus modérés à sévères insuffisamment contrôlés par olmésartan 40 mg seul.

Les résultats des études 303 et 301 ont montré que la réduction de la PAD assise a été significativement plus importante avec olmésartan/hydrochlorothiazide qu'avec olmésartan seul après 8 semaines de traitement ( $p < 0,001$ ). A l'inverse, dans l'étude 302 aucune différence statistiquement significative n'a été observée, en termes de réduction de la PAD assise, après 8 semaines de traitement.

Dans le cadre de cette réévaluation, les laboratoires ont déposé les deux nouvelles études suivantes :

- 1 étude randomisée, en double aveugle (Etude OLAS<sup>15</sup>) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association fixe olmésartan/amlodipine versus l'association fixe olmésartan/hydrochlorothiazide, en termes de réduction de marqueurs inflammatoires et métaboliques. En l'absence de hiérarchisation des critères de jugement et de validité clinique des critères métaboliques et inflammatoires, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.
- 1 étude de titration forcée<sup>16</sup>, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan administré selon différents schémas d'adaptation posologique chez des patients hypertendus âgés de plus de 65 ans, en termes de variation de la pression artérielle systolique (PAS) dès 24h après 12 semaines de traitement. Cette étude ne sera pas détaillée car, la titration forcée ne correspond ni à la pratique clinique, qui utilise la titration optionnelle avec ajustement sur un chiffre cible de pression artérielle, ni aux posologies validées par l'AMM.

### 8.1.3 Olmésartan + amlodipine

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 04/02/2009), la Commission avait analysé 3 études de phase III (303, 301 et 302), randomisées, en double-aveugle chez des patients hypertendus :

- l'étude 301 à 12 bras de traitement (placebo, olmésartan 10, 20 et 40 mg, amlodipine 5 et 10 mg, olmésartan/amlodipine 10/5, 20/5, 40/5, 10/10, 20/10 et 40/10 mg) qui a évalué l'efficacité des associations versus chaque monothérapie respective de principe actif chez 1 689 patients. Après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée dans les groupes traités par les associations olmésartan/amlodipine par

<sup>15</sup> Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I et al. Olmésartan/amlodipine vs olmésartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011;25:346-53

<sup>16</sup> Kereiakes DJ, Neutel J, Stoakes KA et al. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:411-21

rapport à la monothérapie respective de leurs composants ( $p < 0,0001$ ) et par rapport à l'inclusion.

- l'étude 302 qui a évalué l'efficacité d'olmésartan/amlodipine 20/5 et 20/10 mg versus olmésartan 20 mg seul chez 538 patients non répondeurs à un traitement par olmésartan 20 mg. Après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous olmésartan/amlodipine 20/5 mg ( $p = 0,0006$ ) et 20/10 mg ( $p < 0,0001$ ) par rapport à olmésartan 20 mg en monothérapie.
- l'étude 303 a évalué l'efficacité d'olmésartan/amlodipine 10/5, 20/5 et 40/5 mg versus amlodipine 5 mg seul chez 746 patients non répondeurs à un traitement par amlodipine 5 mg. Après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous olmésartan/amlodipine 20/5 et 40/5 mg par rapport à amlodipine 5 mg en monothérapie ( $p < 0,0001$ ).

Dans le cadre de la réévaluation, les laboratoires ont déposé une nouvelle étude (Etude Derosa et al.<sup>17</sup>) randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'association fixe olmésartan/amlodipine, en termes de réduction de la PAS et PAD, par rapport à la monothérapie olmésartan 20 mg et à la monothérapie amlodipine 10 mg chez 276 patients.

Les résultats de cette étude ont montré qu'après 6 et 12 mois de traitement, l'association fixe olmésartan/amlodipine a été significativement plus efficace pour réduire la PAS/PAD comparativement aux monothérapies respectives.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données spécifiques sur le risque d'entéropathie

A la suite d'une publication d'une étude américaine de 2012<sup>1</sup>, l'agence de santé américaine (FDA) a publié en juillet 2013 une information de sécurité faisant état de cas graves d'entéropathies (atteintes de l'intestin associées à une malabsorption) liés à un traitement par olmésartan et a modifié en conséquence les résumés des caractéristiques des produits (RCP) contenant de l'olmésartan.

Au regard de cette information, et de la description récente de cas similaires en France<sup>2</sup>, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a recommandé dans un point d'information publié le 12 juillet 2013 « qu'un avis soit pris auprès d'un gastro-entérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment). Si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique, l'olmésartan devra être arrêté et remplacé par un autre antihypertenseur. »

En mars 2014, des données complémentaires fournies par la CNAMTS<sup>4</sup> portant sur les hospitalisations pour malabsorption intestinale (dont entéropathies) par rapport aux IEC chez les patients traités par des sartans, confirment que seul l'olmésartan est associé à un sur-risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale.

L'enquête officielle de pharmacovigilance sur l'olmésartan et le risque d'entéropathies présenté lors du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014<sup>5</sup> a rapporté 84 cas. Le CRPV rapporteur a conclu que « l'existence d'entéropathie à l'olmésartan ne fait aujourd'hui aucun doute même si le mécanisme reste inconnu. », cette conclusion a été entérinée par l'ANSM.

L'ANSM a réitéré et renforcé, en juillet 2014, ses recommandations formulées en juillet 2013 concernant les patients traités par olmésartan. Désormais « en cas de signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment) », il convient de « considérer l'arrêt du traitement par l'olmésartan ».

En parallèle, une variation des RCP et des notices des spécialités contenant de l'olmésartan a été opérée au niveau européen, en août 2014, afin de prendre en compte cet effet secondaire très rare.

---

<sup>17</sup> Derosa G, Cicero AFG, Carbone A et al. Results from a 12 months, randomized, clinical trial comparing an olmesartan/amlodipine single pill combination to olmesartan and amlodipine monotherapies on blood pressure and inflammation. Eur J Pharm Sci 2014 ;51:26-33



## ➤ Analyse de la littérature

### Etude Rubio-Tapa et al.<sup>1</sup>

Cette étude de tolérance, réalisée entre août 2008 et août 2011 dans un centre américain, avait pour objectif d'évaluer la réponse clinique (résolution des diarrhées) à l'arrêt d'olmésartan chez des patients ayant une entéropathie sévère inexpliquée.

L'étude a inclus 22 patients, traités par olmésartan, majoritairement à la dose 40mg/j. La durée moyenne entre la première prise d'olmésartan et le début des diarrhées était de 3,1 ans.

Tous les patients avaient une diarrhée depuis 19,2 mois en moyenne associée à une perte de poids (médiane 18 kg, extrême [2,5-57]), 15 patients (68%) avaient des nausées et vomissements, 14 patients (64%) ont été hospitalisés pour déshydratation sévère. Il n'y a pas eu de décès.

Tous les patients présentaient une atrophie villositaire sur la biopsie intestinale (totale dans 15 cas, partielle dans 7 cas). Les anticorps anti-transglutaminase, marqueurs d'auto immunité intestinale, étaient négatifs chez tous les patients.

Le régime sans gluten a été sans effet, de même que d'autres traitements (notamment corticoïdes, opiacés, enzymes pancréatiques,...). En revanche, l'arrêt d'olmésartan médoxomil a conduit à une régression des diarrhées chez tous les patients.

Les biopsies de suivi, réalisées chez 18 patients (82%) en moyenne 242 jours après l'arrêt d'olmésartan, ont montré que l'arrêt du médicament avait entraîné une normalisation chez 17 patients. Les données de suivi de poids (17 cas avec information disponible) ont montré une reprise de 12,2 kg en moyenne après arrêt de l'olmésartan.

### Etude Marthey et al.<sup>18</sup>

L'objectif de cette enquête, réalisée auprès des gastroentérologues français en juillet 2013, était de collecter les cas d'entéropathies sous sartan pour confirmer ou infirmer les liens de causalité.

Au total, 48 cas de patients ayant une diarrhée associée à des anomalies des biopsies intestinales, dont 47 avec olmésartan et 1 avec irbésartan ont été rapportés.

Trente-deux cas (n=32) d'entéropathies avec atrophie villositaire associées à la prise d'olmésartan ont été identifiés dans l'étude. La durée moyenne entre la première prise d'olmésartan et le début des diarrhées était de 28 mois. La dose médiane était de 40 mg/j [10-60].

Tous les patients avaient une diarrhée, 18 (56%) avaient des vomissements, 22 (69%) une insuffisance rénale aiguë et 28 (88%) une hypokaliémie. La perte de poids était de 18% (extrême : [0-48]).

Les anticorps anti-transglutaminase, marqueurs d'autoimmunité intestinale, étaient absents chez 30 patients.

Trente et un patients (n=31) ont été hospitalisés 29 jours en moyenne, dont 4 en réanimation. Il n'y a pas eu de décès. Un régime sans gluten a été introduit chez 21 patients et a été inefficace.

Une réadministration positive a été observée chez 9 patients.

Au final, chez 29/32 patients, la rémission a été obtenue après l'arrêt d'olmésartan, après un suivi médian de 8 mois.

### Etude ROADMAP<sup>19,5</sup>

Dans cet essai clinique réalisé chez 2 232 malades traités par olmésartan, 40 mg/j, pendant une durée médiane de 3,2 ans, en prévention de la microalbuminurie diabétique, la prévalence des effets indésirables intestinaux n'était pas significativement différente dans le groupe olmésartan et le groupe placebo.

### Etude DeGaetani et al.<sup>20,5</sup>

Il s'agit d'une analyse rétrospective recensant sur une durée de 10 ans les sujets adultes ayant consulté dans un centre de référence pour maladie cœliaque et présentant une atrophie villositaire

<sup>18</sup> Marthey L, Cadiot G, Seksik P et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1103–1109 y

<sup>19</sup> Haller H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ;364:907-17

<sup>20</sup> DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 647-53

avec des sérologies négatives pour la maladie cœliaque. Sur les 72 patients identifiés, 16 initialement identifiés comme ayant une "sprue non classable" avaient une atrophie villositaire et étaient traités par olmésartan. Après arrêt de ce dernier, une amélioration clinique a été observée chez 15 malades avec une évolution histologique favorable chez 2 malades (non disponible pour les autres malades).

#### Etude Padwal et al.<sup>21,5</sup>

Il s'agit d'une cohorte observationnelle américaine rétrospective sur registre de 45 185 patients ayant un diabète de type 2, nouveaux utilisateurs de sartans dont 10 370 (23%) sous olmésartan. Les résultats de cette étude comparative d'efficacité d'olmésartan vs autres sartans ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'hospitalisation et de mortalité toutes causes confondues (critère principal) ; en revanche, ils retrouvent un *hazard ratio* significativement augmenté pour l'olmésartan en cas d'atteinte rénale (HR =1,21 ; IC<sub>95%</sub> [1,04 à 1,41]).

A noter que les laboratoires ont également cité 4 références bibliographiques correspondant à :

- 1 abstract (Herman et al.<sup>22</sup>),
- 2 échanges de professionnels de santé publiés sur des cas d'entéropathies sous sartans (Cyrany et al.<sup>23</sup>, Cammarota et al.<sup>24</sup>)
- une étude cas témoin (Greywoode et al.<sup>25</sup>)

Ces 4 publications ne seront pas détaillées dans l'avis en raison de leur nature et de leur méthodologie.

### ➤ **Enquête officielle de pharmacovigilance sur olmésartan et le risque d'entéropathies<sup>5</sup> (Analyse de la base nationale de pharmacovigilance)**

Les cas d'atteintes digestives notifiés aux CRPV et enregistrés avec l'olmésartan dans la base nationale de pharmacovigilance depuis la commercialisation jusqu'au 25 mars 2014 et les cas de la littérature (données MEDLINE) ont été analysés.

Les cas retenus sont à la fois des cas d'entéropathie, avec diarrhée et atrophie villositaire à la biopsie et/ou colite lymphocytaire ainsi que les cas dans lesquels la symptomatologie évoque, en l'absence de biopsie, ce type d'atteinte digestive (diarrhée chronique et/ou perte de poids, avec ou sans déshydratation).

Quatre-vingt-quatre cas (n=84) ont été retenus et analysés. Ils concernaient 47 femmes et 37 hommes, d'un âge moyen de 69 ans [42 à 91 ans]. Les malades de 75 ans et plus représentaient 41,6% des patients.

Parmi les cas retenus, 71 cas (84,5%) étaient graves et 13 cas avaient été codés « non graves ». Au total, 33 cas (39%) correspondaient à une entéropathie confirmée par biopsie (atrophie villositaire : n=26 et/ou colite microscopique : n=7 dont 3 colites lymphocytaires) et 51 cas à une entéropathie avec diarrhée chronique et perte de poids associées ou non à d'autres signes de sévérité. Dans 36 cas (43%), il était mentionné une perte de poids moyenne de 12 kg (2 à 40 kg) dans les 29 cas chiffrés.

La plupart des patients avaient des signes de sévérité tels qu'une déshydratation (n=24) avec ou sans insuffisance rénale aiguë (n=31), une hypokaliémie (n=16) et/ou d'autres troubles électrolytiques (n=4) et/ou une acidose métabolique (n=9), une dénutrition (n=8), (nécessitant la mise en place d'une nutrition parentérale chez 5 malades), un collapsus (n=4). Des signes

<sup>21</sup> Padwal R, Lin M, Etmnan M et al. Comparative Effectiveness of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers in Diabetes Mellitus: Retrospective Cohort Study. *Hypertension* 2014; 63 : 977-83

<sup>22</sup> Herman M, Rubio-Tapia A, Marietta E et al. Severe enteropathy in a patient on valsartan. *Am J Gastroenterol*. 2013. 108:(S302)

<sup>23</sup> Cyrany J, Vasatko T, Machac J et al. Letter: telmisartan-associated enteropathy - is there any class effect? *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):569-70

<sup>24</sup> Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Letter: telmisartan associated enteropathy - is there any class effect? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):570

<sup>25</sup> Greywoode R et al. Olmesartan, other antihypertensives, and chronic diarrhea among patients undergoing endoscopic procedures: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2014 ;89:1239-43



associés tels que des vomissements (n=19) et des douleurs abdominales (n=10) étaient fréquemment mentionnés.

Sur les 54 cas rapportés de la date de commercialisation jusqu'au 23 août 2013, le délai moyen de survenue (28 cas avec information disponible) était de 19 mois (1 jour-5 ans).

Dans 19 cas (22,6%), il y eu au moins une réadministration positive<sup>26</sup>, parfois plusieurs. Ceci montre que chez ces patients le lien de causalité avec l'olmésartan n'a été suspecté que tardivement.

Dans plusieurs cas, des traitements divers ont été mis en place notamment un régime sans gluten, la prescription d'anti-infectieux, de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, qui n'ont apporté aucune amélioration, celle-ci n'étant obtenue qu'après l'arrêt définitif de l'olmésartan.

L'évolution, quand elle était connue, a été globalement favorable dans 86% des cas à l'arrêt de l'olmésartan (arrêt seul ou associé à un traitement correcteur).

Le rapporteur a conclu que « l'existence d'entéropathie à l'olmésartan ne fait aujourd'hui aucun doute même si le mécanisme reste inconnu ». Cette conclusion a été entérinée par l'ANSM.

### ➤ Etude de la CNAMTS<sup>4</sup>

Cette étude, réalisée par la CNAMTS à partir des données du SNIIRAM appariées à celles du PMSI entre 2007 et 2012, avait pour objectif d'évaluer le risque d'hospitalisation suite à une malabsorption intestinale sous chaque sartan (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan, valsartan et olmésartan) comparativement au risque sous IEC.

Les résultats bruts ont mis en évidence une majoration du risque de malabsorption uniquement avec olmésartan versus IEC (RR=2,34 ; IC<sub>95%</sub> [1, 64, 3,32]) (cf. Tableau 1).

**Tableau 1** : Nombre d'événements et risques relatifs de malabsorption intestinale en fonction du traitement

Traitement	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Candésartan	1 033 959	20	1,93	0,81	0,50	1,32
Éprosartan	11 717	0	0,00			
Irbésartan	1 251 132	26	2,08	0,87	0,56	1,35
Losartan	378 666	8	2,11	0,89	0,43	1,83
Telmisartan	487 765	11	2,26	0,95	0,50	1,77
Valsartan	1 320 569	18	1,36	0,57	0,34	0,95
Olmésartan	860 898	48	5,58	2,34	1,64	3,32
IEC	3 646 329	87	2,39			

Ce risque augmente avec la durée d'exposition (cf. Tableau 2) :

- 2,65 pour 100 000 patients années (PA) au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'exposition,
- 6,71 par PA la 2<sup>ème</sup> année d'exposition,
- 8,86 par PA à partir de la 3<sup>ème</sup> année d'exposition.

**Tableau 2** : Nombre d'événements et risques relatifs de malabsorption intestinale en fonction de la durée d'exposition à olmésartan

Traitement	Durée d'exposition	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Olmésartan	< 1 an	377 752	10	2,65	0,71	0,36	1,39
Olmésartan	1 à 2 ans	223 477	15	6,71	3,44	1,73	6,82
Olmésartan	> 2 ans	259 669	23	8,86	10,09	4,80	16,34

<sup>26</sup> récurrence de l'événement clinique à la réintroduction d'olmésartan

Le modèle de Poisson ajusté sur l'âge et le sexe confirme les résultats bruts, le risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption associé à olmésartan par rapport au IEC est de 2,27 (IC<sub>95%</sub> [1,59 ; 3,23], p<0,001) (cf. Tableau 3). S'agissant des autres sartans, tous les risques relatifs sont inférieurs à 1. Si le risque relatif est multiplié par 2,27 par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et augmente avec la durée d'exposition, le risque absolu reste faible avec un sur-risque inférieur à 1 pour 10 000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans.

**Tableau 3** : Modèle de poisson ajusté sur le sexe et l'âge, risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption.

	Risque relatif	IC 95 %	p-value
<b>Âge</b>			
18-39 ans	1,90	[0,98 ; 3,69]	0,0584
40-49 ans	1,38	[0,85 ; 2,24]	0,1893
50-59 ans			
60-69 ans	1,22	[0,82 ; 1,81]	0,3377
70-79 ans	1,35	[0,90 ; 2,03]	0,1513
80 ans +	1,12	[0,70 ; 1,80]	0,6393
<b>Sexe</b>			
Homme			
Femme	1,41	[1,07 ; 1,85]	0,0146
<b>Traitement*</b>			
IEC			
Candésartan	0,78	[0,48 ; 1,27]	0,3216
Irbésartan	0,84	[0,54 ; 1,30]	0,4312
Losartan	0,85	[0,41 ; 1,76]	0,6627
Olmésartan	2,27	[1,59 ; 3,23]	<,0001
Telmisartan	0,92	[0,49 ; 1,72]	0,7864
Valsartan	0,55	[0,33 ; 0,92]	0,0225

### ➤ Données internes déposées par les laboratoires

Le laboratoire DAIICHI SANKYO a effectué, parallèlement aux actions menées par les agences, une revue de tous les cas d'effets indésirables issus de sa base de données internationales entre mai 2002 et septembre 2014 à partir des termes suivants : maladie cœliaque / sprue, malabsorption / entéropathie de type sprue, diarrhée avec perte de poids / déshydratation ou hospitalisation, type d'entéropathie non spécifié, atrophie villositaire / muqueuse intestinale et colite microscopique.

Cette recherche a permis d'identifier 554 cas survenus chez des patients âgés en moyenne de 68,3 ans (médiane : 69 ans, 35 à 91 ans, âge connu dans 82% des cas), de sexe féminin dans 55% des cas.

Parmi les 554 cas identifiés, l'analyse a trouvé 172 cas d'atrophie villositaire ou de la muqueuse intestinale (31%) et 386 cas graves (70%) dont 2 décès.

Les délais moyen et médian d'apparition des symptômes étaient respectivement de 29,8 mois et de 24 mois.

Le nombre de cas par million de patients exposés par an a été estimé de 1,1 à 4,9 par les laboratoires.

Lors de l'audition, les laboratoires ont présenté une actualisation de ces données : la recherche dans la base de données internationales entre mai 2002 et février 2015 a permis d'identifier 724 cas.

### ➤ Modifications du RCP

La procédure européenne de variation de type II correspondant à la mise à jour du RCP et de la notice des spécialités à base d'olmésartan médoxomil s'est terminée le 19 août 2014.

Les modifications portent notamment sur les rubriques suivantes (cf. tableau en annexe) :

- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olmésartan quelques mois à quelques années après le début du

traitement, possiblement causées par une réaction localisée d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent montré une atrophie villositaire. Si un patient traité par olméstartan médoxomil développe ces symptômes, exclure toute autre étiologie. L'arrêt du traitement par olméstartan médoxomil doit être envisagé lorsqu'aucune autre étiologie n'est identifiée. Dans les cas où les symptômes disparaissent et qu'une entéropathie est confirmée par biopsie, le traitement par olméstartan médoxomil ne doit pas être repris. » ;

- rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ajout, dans la classe de système-organe « Affections gastro-intestinales », de l'effet indésirable « entéropathie » avec une fréquence « très rare » (<1/10 000 cas) ;
- notice : « Contactez votre médecin si vous souffrez de diarrhée sévère, persistante et induisant une perte de poids substantielle. Votre médecin pourra évaluer vos symptômes et décider de la conduite à tenir concernant la poursuite de votre traitement antihypertenseur. »

#### **En conclusion sur le risque d'entéropathies :**

- **risque relatif significativement supérieur associé à l'olméstartan par rapport aux IEC et non retrouvé pour les 6 autres sartans étudiés ;**
- **fréquence de survenue très rare (<1/10 000) et qui augmente avec la durée d'exposition ;**
- **existence de cas avec réadministration positive<sup>26</sup> ;**
- **évolution habituellement favorable des signes cliniques d'entéropathie à l'arrêt de la prise de l'olméstartan ;**
- **aucun décès décrit à ce jour.**

## 8.2.2 Données spécifiques sur le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2

En octobre 2012, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a discuté des résultats des études cliniques ROADMAP, étude randomisée en double aveugle qui a évalué l'olmésartan dans la prévention de la microalbuminurie chez 4447 patients diabétiques de type 2, et ORIENT<sup>27</sup> qui a évalué les effets d'olmésartan sur les événements cardiovasculaires et rénaux chez 557 patients asiatiques atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie avérée.

Les résultats de tolérance (critère secondaire) de l'étude ROADMAP ont montré que la mortalité globale sous olmésartan était augmentée en nombre de cas (26 patients (1,2%) versus 15 patients (0,7%) dans le groupe placebo) du fait principalement d'un nombre élevé d'évènements cardiovasculaires fatals.

Les résultats de tolérance (critère secondaire composite) de l'étude ORIENT ont montré que 10 patients (3,5%) traités par olmésartan sont décédés pour raisons cardiovasculaires versus 3 patients (1,1%) dans le groupe placebo.

Le PRAC a considéré que ces éléments ne permettaient pas de conclure à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels le risque cardiovasculaire est déjà plus élevé.

Cependant, le PRAC a considéré qu'il convenait d'inclure les principaux résultats de ces études cliniques dans l'information relative aux spécialités à base d'olmésartan médoxomil et une mise à jour de la rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP a été effectuée en conséquence. L'ANSM a validé les modifications du RCP le 19 décembre 2014.

En juin 2014 et à la lumière des données de l'étude épidémiologique GRAHAM et al.<sup>28</sup>, qui a étudié le risque cardiovasculaire associé à l'olmésartan versus les autres sartans chez les patients âgés à partir de la base de données MEDICARE, le PRAC a considéré qu'on ne pouvait pas conclure à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 traités par olmésartan médoxomil par rapport à ceux traités par d'autres sartans. Néanmoins, le PRAC a mentionné la nécessité de conduire des études de pharmaco-épidémiologie qui permettraient de récolter des données complémentaires pour évaluer ce risque.

## 8.2.3 Données générales

Les effets indésirables observés dans les études fournies par les laboratoires sont en accord avec les RCP des spécialités à base d'olmésartan, et ne sont pas de nature à modifier les précédents avis de la Commission.

### ➤ Données issues du RCP (cf. tableau en annexe)

#### Olmésartan seul

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par olmésartan seul sont des céphalées (7,7%), des syndromes grippaux (4,0%) et des étourdissements (3,7%).

Dans les essais cliniques réalisés en monothérapie, versus placebo, le seul effet indésirable imputable, sans équivoque, au traitement était des étourdissements (2,5% sous olmésartan médoxomil et 0,9% sous placebo).

<sup>27</sup> Imai E, Chan J. C. N., Ito S et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54:2978–86

<sup>28</sup> Graham DJ, Zhou EH, McKean S et al. Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:331-9

L'incidence des hypertriglycéridémies (2,0% versus 1,1%) et de l'augmentation de la créatine phosphokinase (1,3% versus 0,7%) était légèrement supérieure sous olmésartan médoxomil que sous placebo.

#### Olmésartan + hydrochlorothiazide

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par olmésartan/hydrochlorothiazide sont des maux de tête (2,9 %), des sensations vertigineuses (1,9%) et de la fatigue (1,0%).

#### Olmésartan + amlodipine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par olmésartan/amlodipine sont des œdèmes périphériques (11,3%), des céphalées (5,3%) et des sensations vertigineuses (4,5%).

### ➤ **Données issues des PSUR**

#### Olmésartan seul

Les données de sécurité présentées sont une synthèse des données internationales de tolérance incluses dans les 8 derniers PSUR soumis aux autorités sur une période de 48 mois, du 25 octobre 2008 au 24 octobre 2012.

Durant cette période, l'exposition à olmésartan a été estimée à 46 773 433 patients dans le monde, et 3317 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 685 graves.

En France, 186 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 5 fatals suite à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale et une hypoplasie pulmonaire après exposition à l'olmésartan médoxomil par voie transplacentaire, un purpura, un ulcère gastrique, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë,

#### Olmésartan + hydrochlorothiazide

Les données de sécurité présentées constituent une synthèse des données internationales de tolérance incluses dans les 5 derniers PSUR soumis aux autorités sur une période de 30 mois, du 25 avril 2010 au 24 octobre 2012.

Sur cette période, l'exposition à olmésartan a été estimée à 15 609 970 patients dans le monde, et 525 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 167 graves.

En France, 54 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés, aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

Olmésartan + amlodipine : les données issues des PSUR n'ont pas été déposées.

### ➤ **Données issues du PGR**

Olmésartan seul : absence de PGR

#### Olmésartan + hydrochlorothiazide

Un PGR a été soumis et approuvé au niveau européen lors de l'octroi des AMM de CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg et ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg. Une mise à jour de ce PGR a été effectuée le 7 mars 2014.

Les « risques identifiés » associés au traitement par olmésartan/hydrochlorothiazide et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants : hyperkaliémie, hypotension, fœtotoxicité et entéropathie.

Les « risques potentiels » associés au traitement par olmésartan/hydrochlorothiazide et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants : élévation des valeurs des paramètres fonctionnels hépatiques, insuffisance rénale, réaction d'hypersensibilité (œdème angioneurotique et atteinte sérique), diminution de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite et risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

### Olmésartan + amlodipine

Un PGR a été soumis et approuvé au niveau européen lors de l'octroi des AMM d'AXELER et SEVIKAR. Une mise à jour de ce PGR a été effectuée le 24 avril 2013 et le 30 septembre 2014, Les « risques identifiés » associés au traitement par olmésartan/amlodipine et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants : hyperkaliémie, hypotension, fœtotoxicité et entéropathie.

Les « risques potentiels » associés au traitement par olmésartan/amlodipine et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants : élévation des valeurs des paramètres fonctionnels hépatiques, insuffisance rénale, réaction d'hypersensibilité (œdème angioneurotique et atteinte sérique), diminution de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite et risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

## 08.3 Données de prescription

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française<sup>29</sup>, le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement pour de l'olmésartan seul ou en association entre le 01 octobre 2013 et le 30 septembre 2014 est estimé à 898 424 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 879 286 à 917 562).

**Tableau 4** : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement d'olmésartan entre le 01/10/2013 et le 30/10/2014 d'après les données de l'EGB extrapolées à la population française.

Produit	ATC	Nombre extrapolé à la population française	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
Olmésartan seul	C09CA08	445 231	431 712	458 751
Olmésartan + HCT	C09DA08	274 692	264 059	285 325
Olmésartan + amlodipine	C09DB02	244 458	234 424	254 491
<b>Olmésartan seul ou en association*</b>	--	<b>898 424</b>	<b>879 286</b>	<b>917 562</b>

\* sur la période considérée, un même sujet peut avoir bénéficié d'un remboursement d'olmésartan seul ou en association.

## 08.4 Résumé & discussion

### Efficacité

Les nouvelles données fournies par les laboratoires dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission sur les spécialités à base d'olmésartan. A ce jour, aucune donnée d'efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité n'est disponible.

L'étude de Mallion et al., randomisée, en double aveugle, et multicentrique (dont 2 centres en France) a comparé l'efficacité d'olmésartan versus ramipril chez 345 patients âgés ( $\geq 65$  ans) hypertendus. A 12 semaines, 38,8% des patients du bras olmésartan et 26,3% des patients du bras ramipril, ont présenté une PAS assise et une PAD assise contrôlées ( $p=0,013$ ).

L'étude de Mallaco et al., randomisée, en double aveugle, et multicentrique a comparé l'efficacité d'olmésartan versus ramipril chez 1 081 patients âgés ( $\geq 65$  ans) hypertendus.

A 12 semaines :

- la réduction de la PAS, par rapport à l'inclusion, a été plus importante dans le bras olmésartan que dans le bras ramipril (17,8 mmHg versus 15,7 mmHg,  $p=0,01$ ).

<sup>29</sup> L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2013 ( $n = 609\ 159$ ) rapporté à la population française au 01/01/2013 ( $n = 65\ 542\ 916$ ). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/107,6.

- la réduction de la PAD par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le bras olméstartan que dans le bras ramipril (9,2 mmHg versus 7,7 mmHg,  $p=0,01$ ).

La méta-analyse de Wang et al. , incluant 22 études randomisées, a comparé l'efficacité à court terme (2 à 24 semaines), en termes de réduction de la PAS/PAD, d'olméstartan médoxomil par rapport au valsartan chez 1 595 patients, et par rapport au losartan chez 2 133 patients.

Les principaux résultats d'efficacité ont montré une réduction de la PAS plus importante avec olméstartan versus losartan (différence de réduction moyenne de 3,19 mmHg,  $p=0,02$ ,  $I^2=88\%$ ), et versus valsartan (différence de réduction moyenne de 1,72 mmHg,  $p=0,02$ ).

La réduction de la PAD a été plus importante avec olméstartan versus losartan (différence de réduction moyenne de 1,61 mmHg,  $p=0,002$ ,  $I^2=67\%$ ). Compte-tenu de l'hétérogénéité importante, ces résultats ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire.

Les spécialités à base d'olméstartan, seules ou en association, ont démontré une efficacité uniquement sur la réduction des chiffres tensionnels, qui sont des critères intermédiaires de jugement. Il n'existe pas, à ce jour, de donnée démontrant l'efficacité de l'olméstartan en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardiovasculaire, contrairement à la majorité des autres sartans.

### **Tolérance**

Plusieurs études<sup>1,18,20</sup>, dont certaines reprises dans le compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014<sup>5</sup>, ont notifié des cas d'entéropathies sévères sous olméstartan se traduisant par une diarrhée chronique avec perte de poids, vomissements, et parfois une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle et une hypokaliémie, pouvant entraîner une hospitalisation prolongée. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après le début du traitement et une récurrence des symptômes a été observée lors de la réintroduction de l'olméstartan.

L'enquête officielle de pharmacovigilance diligentée par l'ANSM a montré que les 84 cas notifiés en France sont semblables à ceux décrits dans la littérature. Il y a plusieurs cas ( $n=19$ , 22,6%) avec réadministration positive<sup>26</sup>, ce qui conforte le lien de causalité. Par ailleurs, dans les cas où il y a eu contrôle biopsique après arrêt, la régression rapide après arrêt de l'olméstartan est également un argument fort en faveur de la responsabilité du médicament.

Les résultats de l'étude complémentaire réalisée par la CNAMTS confirment que le risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption intestinale par rapport aux IEC, dont les entéropathies, est significativement supérieur avec olméstartan. Si ce risque relatif est presque multiplié par 2,27 sous olméstartan par rapport aux IEC (RR=2,27 et IC<sub>95%</sub> [1,59 ; 3,23],  $p<0,001$ ) et augmente avec la durée d'exposition, le risque absolu reste faible avec un sur-risque inférieur à 1 pour 10 000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans.

Ces résultats sont concordants avec les données actuelles de la littérature<sup>30</sup>.

Dans ce contexte, l'ANSM recommande en cas de signes évocateurs d'entéropathie, de considérer l'arrêt du traitement par olméstartan, particulièrement en l'absence d'étiologie pouvant être à l'origine de ces symptômes, de le substituer par un autre antihypertenseur si besoin et de solliciter l'avis d'un gastro-entérologue particulièrement en cas de persistance des symptômes. L'arrêt du traitement par olméstartan permet habituellement une amélioration des signes cliniques. En parallèle, une variation des RCP et des notices des spécialités contenant de l'olméstartan a été opérée au niveau européen afin de prendre en compte cet effet secondaire très rare (<1/10 000 cas), et validée par l'ANSM.

---

<sup>30</sup> Point d'information ANSM sur « le risque d'entéropathies graves chez certains patients traités par l'olméstartan » 15/07/2014



## **Discussion**

L'efficacité de l'olmésartan a été démontrée en termes de réductions des chiffres tensionnels (critère de jugement intermédiaire) sans donnée en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Le profil de tolérance de l'olmésartan est différent des autres sartans disponibles. L'olmésartan expose à un risque spécifique et très rare (<1/10 000) de survenue d'entéropathies graves se traduisant par une diarrhée chronique sévère avec perte de poids pouvant entraîner une hospitalisation prolongée.

Les résultats de l'étude complémentaire réalisée par la CNAMTS confirment que le risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption intestinale, dont les entéropathies, est significativement supérieur avec olmésartan. Pour les six autres sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan) cette majoration du risque n'a pas été retrouvée. Ce résultat est concordant avec les données actuelles de la littérature. Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance diligentée par l'ANSM ont confirmé le lien de causalité.

## **09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE** <sup>31</sup>

---

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La réduction du risque cardio-vasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée ; ainsi la normalisation de la pression artérielle doit être recherchée.

Certains diurétiques thiazidiques, certains bêtabloquants, certains inhibiteurs calciques, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion et certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et les décès toutes causes dans les essais cliniques.

Les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont donc recommandées en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué. Selon les recommandations de la SFHTA 2013, « les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux » ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. Chez les patients en prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention, notamment chez les patients coronariens, dans l'attente de nouvelles recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle.

Par ailleurs, des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont donc couverts par l'utilisation ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Enfin, la classe des ARAII compte six autres principes actifs différents de l'olmésartan pour lesquels des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont disponibles.

### **Place de l'olmésartan**

L'olmésartan est l'un de 7 représentants de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans). Compte-tenu de :

- la seule démonstration de son efficacité sur la réduction des chiffres tensionnels,
- l'absence de démonstration d'efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et de l'existence de nombreuses alternatives ayant effectué cette démonstration, notamment au sein de la même classe thérapeutique (sartans),
- du risque d'entéropathies très rares mais graves,

la prescription d'olmésartan en lieu et place d'un autre sartan pourrait constituer une perte de chance pour les patients.

En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.

---

<sup>31</sup> Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations de la Société Française d'HTA, janvier 2013.



**Modifications apportées aux rubriques 4 « Données cliniques » et 5 « Propriétés pharmacologiques » du RCP des spécialités SEVIKAR**

	AMM en vigueur au 7 octobre 2014	AMM en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2015
...		
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>		
<b>4.3 Contre-indications</b>	[...]  [...]	[...]  L'association de SEVIKAR à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (voir rubriques 4.5 et 5.1).  [...]
<b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	[...]          [...]	[...] <u>Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</u> Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARAII ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.  [...] <u>Entéropathie</u> De très rares cas de diarrhées chroniques sévères avec perte de poids substantielle ont été rapportés chez les patients traités par olmésartan quelques mois à quelques années après le début du traitement, possiblement causées par une réaction localisée d'hypersensibilité retardée. Les biopsies intestinales des patients ont souvent montré une atrophie villositaire. Si un patient traité par olmésartan médoxomil développe ces symptômes, exclure toute autre étiologie. L'arrêt du traitement par olmésartan médoxomil doit être envisagé lorsqu'aucune autre étiologie n'est identifiée. Dans les cas où les symptômes disparaissent et qu'une entéropathie est confirmée par biopsie, le traitement par olmésartan médoxomil ne doit pas être repris.  [...]
<b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	[...] <u>Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil composant de SEVIKAR</u> <u>Associations déconseillées</u>	[...] <u>Interactions potentielles liées à l'olmésartan médoxomil composant de SEVIKAR</u> <u>Associations déconseillées</u> + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et aliskiren Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de

## ANNEXE

	AMM en vigueur au 7 octobre 2014	AMM en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2015																																				
	[...]	<p>l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'évènements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).</p> <p>[...]</p> <p>+ <b>Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires</b> L'administration concomitante de chlorhydrate de colesevelam, agent chélateur des acides biliaires, réduit l'exposition systémique et la concentration plasmatique maximale d'olmésartan et réduit la demi-vie d'élimination. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant l'administration de chlorhydrate de colesevelam diminue le risque d'interaction médicamenteuse. L'administration d'olmésartan médoxomil au moins 4 heures avant la dose de chlorhydrate de colesevelam doit être envisagée (voir rubrique 5.2).</p> <p>[...]</p>																																				
<b>4.8 Effets indésirables</b>	<p>[...]</p> <p>Les effets indésirables observés sous SEVIKAR dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances.</p> <p>Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très fréquents (≥ 1/10)</li> <li>• Fréquents (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</li> <li>• Peu fréquents (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</li> <li>• Rares (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000)</li> <li>• Très rares (&lt; 1/10 000)</li> <li>• Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classes de systèmes d'organes MedDRA</th> <th rowspan="2">Effets indésirables</th> <th colspan="3">Fréquence</th> </tr> <tr> <th>Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine</th> <th>Olmésartan médoxomil</th> <th>Amlodipine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td>Douleurs abdominales</td> <td></td> <td>Fréquent</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)</td> <td></td> <td></td> <td>Peu fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine	[...]	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent	Affections gastro-intestinales	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent	<p>[...]</p> <p>Les effets indésirables observés sous SEVIKAR dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumées dans le tableau ci-dessous, de même que les effets indésirables rapportés avec l'un des composants, l'olmésartan médoxomil et l'amlodipine, compte tenu des profils de sécurité connus de ces substances.</p> <p>Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très fréquents (≥ 1/10)</li> <li>• Fréquents (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</li> <li>• Peu fréquents (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</li> <li>• Rares (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000)</li> <li>• Très rares (&lt; 1/10 000)</li> <li>• Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classes de systèmes d'organes MedDRA</th> <th rowspan="2">Effets indésirables</th> <th colspan="3">Fréquence</th> </tr> <tr> <th>Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine</th> <th>Olmésartan médoxomil</th> <th>Amlodipine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td>Douleurs abdominales</td> <td></td> <td>Fréquent</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)</td> <td></td> <td></td> <td>Peu fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence			Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine	[...]	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent	Affections gastro-intestinales	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			Fréquence																																		
		Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine																																		
[...]	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent																																		
Affections gastro-intestinales	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent																																		
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence																																				
		Association Olmésartan médoxomil/ Amlodipine	Olmésartan médoxomil	Amlodipine																																		
[...]	Douleurs abdominales		Fréquent	Fréquent																																		
Affections gastro-intestinales	Modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)			Peu fréquent																																		

## ANNEXE

AMM en vigueur au 7 octobre 2014					AMM en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2015				
[...]	Constipation	Peu fréquent			Constipation	Peu fréquent			
	Diarrhées	Peu fréquent	Fréquent		Diarrhées	Peu fréquent	Fréquent		
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent	Sécheresse de la bouche	Peu fréquent		Peu fréquent	
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Gastrite			Très rare	Gastrite			Très rare	
	Gastroentérite		Fréquent		Gastroentérite		Fréquent		
	Hyperplasie gingivale			Très rare	Hyperplasie gingivale			Très rare	
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	
	Pancréatite			Très rare	Pancréatite			Très rare	
	Douleurs épigastriques	Peu fréquent			Douleurs épigastriques	Peu fréquent			
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
					Entéropathie (voir rubrique 4.4)		Très rare		

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02  
[...]

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02  
[...]

L'étude ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention study*, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil dans la prévention de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type II) réalisée sur 4447 patients diabétiques de type 2, normoalbuminuriques et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, a évalué si un traitement par olmésartan médoxomil pouvait retarder l'apparition d'une microalbuminurie. Pendant une période de suivi médiane de 3,2 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Pour le critère d'évaluation principal, l'étude a démontré une réduction significative du délai d'apparition d'une microalbuminurie, en faveur de l'olmésartan médoxomil. Après ajustement sur le niveau de pression artérielle, cette réduction du risque n'était plus statistiquement significative. 8,2% (178 sur 2160) des patients du groupe traité par l'olmésartan médoxomil et 9,8% (210 sur 2139) des patients du groupe placebo ont développé une microalbuminurie.

Pour les critères secondaires, des événements cardiovasculaires sont survenus chez 96 patients (4,3%) sous olmésartan médoxomil et chez 94 patients (4,2%) sous placebo. L'incidence de la mortalité cardiovasculaire était supérieure avec l'olmésartan médoxomil par rapport au placebo (15 patients (0,7%) versus 3 patients (0,1%)), malgré des taux similaires d'accidents

## ANNEXE

	AMM en vigueur au 7 octobre 2014	AMM en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2015
		<p>vasculaires cérébraux non-fatals (14 patients (0,6%) <i>versus</i> 8 patients (0,4%)), d'infarctus du myocarde non-fatals (17 patients (0,8%) <i>versus</i> 26 patients (1,2%)) et de mortalité non-cardiovasculaire (11 patients (0,5%) <i>versus</i> 12 patients (0,5%)). La mortalité globale sous olmésartan médoxomil était augmentée en nombre de cas (26 patients (1,2%) <i>versus</i> 15 patients (0,7%)), du fait principalement d'un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals.</p> <p>L'étude ORIENT (<i>Olmésartan Reducing Incidence of End-stage Renal disease in Diabetic Nephropathy Trial</i>, Etude d'évaluation de l'olmésartan médoxomil en prévention secondaire chez les patients diabétiques atteints de néphropathie) a évalué les effets de l'olmésartan médoxomil sur les événements rénaux et cardiovasculaires chez 577 patients, randomisés, japonais et chinois, atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie avérée. Pendant une période de suivi médiane de 3,1 ans, les patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil ou un placebo en complément d'autres antihypertenseurs, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.</p> <p>Le critère d'évaluation principal composite (délai d'apparition du premier événement de doublement de la créatininémie, d'insuffisance rénale terminale et de décès toutes causes confondues) est survenu chez 116 patients du groupe olmésartan médoxomil (41,1%) et chez 129 patients du groupe placebo (45,4%) (HR 0,97 (IC à 95% [0,75 à 1,24]) ; p=0,791). Le critère cardiovasculaire secondaire composite est survenu chez 40 patients traités par olmésartan médoxomil (14,2%) et 53 patients traités par placebo (18,7%). Ce critère cardiovasculaire composite incluait les décès cardiovasculaires chez 10 (3,5%) patients recevant de l'olmésartan médoxomil <i>versus</i> 3 (1,1%) patients recevant le placebo, la mortalité globale chez 19 (6,7%) patients <i>versus</i> 20 (7,0%), les accidents vasculaires cérébraux non-fatals chez 8 (2,8%) patients <i>versus</i> 11 (3,9%) et les infarctus du myocarde non-fatals chez 3(1,1%) patients <i>versus</i> 7 (2,5%), respectivement.</p> <p>[...]</p> <p><u>Autres informations</u></p> <p>L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (<i>ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>) et VA NEPHRON-D (<i>The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes</i>)).</p> <p>L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.</p> <p>En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.</p> <p>Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARAII, compte tenu</p>

## ANNEXE

	AMM en vigueur au 7 octobre 2014	AMM en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2015
	[...]	<p>de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.</p> <p>Les IEC et les ARAI ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.</p> <p>L'étude ALTITUDE (<i>Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints</i>) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAI chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'évènements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les évènements indésirables et certains évènements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.</p>
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	[...]	<p>[...]</p> <p><u>Interactions médicamenteuses</u></p> <p><u><i>Colesevelam, agent chélateur des acides biliaires</i></u></p> <p>L'administration concomitante de 40 mg d'olmésartan médoxomil et de 3750 mg de chlorhydrate de colesevelam chez des sujets sains a entraîné une diminution de 28 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 39% de l'AUC de l'olmésartan. Des réductions moindres, de 4 % et 15 % de la C<sub>max</sub> et de l'AUC respectivement, ont été observées lorsque l'olmésartan médoxomil était administré 4 heures avant le chlorhydrate de colesevelam. La demi-vie d'élimination de l'olmésartan était réduite de 50 – 52 %, indépendamment du fait que son administration ait été concomitante ou antérieure de 4 heures à l'administration de chlorhydrate de colesevelam (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p>

Afin de faciliter la lecture, les mots apparaissant en **gras** sont des ajouts, les mots apparaissant en ~~barré~~ sont des suppressions et le code couleur suivant a été utilisé pour différencier les rectificatifs :

- Rectificatif d'AMM du 19 décembre 2014
- Rectificatif d'AMM du 1<sup>er</sup> avril 2015