

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

OLMETEC 10 mg, comprimés pelliculés
B/28 - B/50

OLMETEC 20 mg, comprimés pelliculés
B/28 - B/50

OLMETEC 40 mg, comprimés pelliculés
B/28 - B/50

Laboratoires FORNET

olmesartan medoxomil

Liste I

Date de l'AMM : 06 août 2003 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/28)
 Inscription Collectivités (B/50)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

olmésartan médoxomil

1.2. Originalité

Nouvel antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

1.3. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

1.4. Posologie

Adultes

La posologie initiale d'olmésartan est de 10 mg par jour en 1 prise. Chez les patients insuffisamment contrôlés à cette dose, la posologie d'olmésartan peut être augmentée à la posologie optimale de 20 mg par jour en 1 prise.

Si une diminution plus importante de la pression artérielle est nécessaire, la posologie d'olmésartan peut être augmentée à 40 mg par jour en 1 prise ou l'association avec l'hydrochlorothiazide (diurétique) peut être envisagée.

L'action antihypertensive apparaît dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et atteint son maximum en 8 semaines environ. En tenir compte lors de l'adaptation posologique de chaque patient.

Pour favoriser l'observance au traitement, il est recommandé de prendre OLMETEC chaque jour à la même heure, pendant ou en dehors des repas.

Sujets âgés

Chez le sujet âgé, la posologie maximale d'olmésartan est de 20 mg par jour en 1 prise. Chez ces patients, l'expérience à des doses plus élevées est limitée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan est de 20 mg par jour en 1 prise. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation d'olmésartan n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique l'utilisation d'olmésartan n'est pas recommandée ; l'expérience étant limitée chez ces patients.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olmésartan n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (Cf. RCP)

C : Système cardio-vasculaire
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés
A : Antagonistes de l'angiotensine II non associés

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : les antagonistes de l'angiotensine II (sartans)

candésartan (4 mg, 8 mg, 16 mg) : ATACAND / KENZEN
eprosartan (300 mg) : TEVETEN
irbésartan (75 mg, 150 mg, 300 mg) : APROVEL
losartan (50 mg) : COZAAR
telmisartan (20 mg, 40 mg, 80 mg) : MICARDIS / PRITOR
valsartan (40 mg, 80 mg, 160 mg) : NISIS / TAREG

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
APROVEL, sous ses trois présentations
Le plus économique en coût de traitement
TEVETEN 300 mg en 2 prises par jour
ATACAND / KENZEN en 1 prise par jour
Le dernier inscrit
MICARDIS/PRITOR (J.O. du 13/08/1999)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique : l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cinq études ont comparé l'olmésartan à des antihypertenseurs de classes thérapeutiques différentes (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, IEC).

Trois études ont comparé l'olmésartan aux principaux antagonistes de l'angiotensine II (sartans) : étude «6», étude «7» et étude «8»

Etude 6

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan 10 mg/j (n=160) par rapport au losartan 50 mg/j (n=156), dans l'hypertension artérielle légère à modérée.

Méthodologie :

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle

- critères d'inclusion : hommes et femmes de plus de 18 ans, PAD comprise entre 95 et 114 mm Hg
- caractéristiques des patients à l'inclusion : 170 hommes et 146 femmes dont l'âge moyen était de 57 ans et la PAD moyenne était de 101,5 mm Hg
- en l'absence de réponse adéquate, les posologies étaient doublées à la 4^e semaine
- critère principal de jugement : variation de la PAD à la 12^e semaine

Résultats

	olmésartan (n=160)	losartan (n=156)	Ä	
Variation PAD	-10,6 mm Hg	-8,5 mm Hg	-2,1 mm Hg	S
Variation PAS	-14,9 mm Hg	-11,6 mm Hg	-3,3 mm Hg	S
Patients sous posologie doublée	41,8%	63,2%		

La différence entre la PAD moyenne des deux groupes (2,1 mm Hg) a été statistiquement significative.

Ces résultats montrent qu'aux posologies étudiées, l'olmésartan a diminué la PAD de 2,1 mm Hg de plus que le losartan. La posologie a été doublée à la 4^e semaine chez 63% des patients du groupe losartan (100 mg/j) contre 42% dans le groupe olmésartan (20 mg/j)

Etude 7

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan 20 mg/j (n=312) par rapport au candésartan 8 mg/j (n=323), dans l'hypertension artérielle légère à modérée.

Méthodologie :

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- critères d'inclusion : hommes et femmes de plus de 18 ans, PAD comprise entre 100 et 120 mm Hg et PAS supérieure à 150 mm Hg
- caractéristiques des patients : 359 hommes et 276 femmes, dont l'âge moyen était de 52 ans et la PAD moyenne était de 95,2 mm Hg
- critère principal de jugement : variation de la PAD ambulatoire diurne mesurée aux semaines 1, 2 et 8

Résultats :

	olmésartan 20 mg (n=312)	candésartan 8 mg (n=323)	Ä	
Variation PAD (semaine 1)	-6,7 mm Hg	-5,3 mm Hg	-1,4 mm Hg	S
Variation PAD (semaine 2)	-8,4 mm Hg	-6,0 mm Hg	-2,4 mm Hg	S
Variation PAD (semaine 8)	-9,3 mm Hg	-7,8 mm Hg	-1,6 mm Hg	S

La différence entre la PAD moyenne des deux groupes (entre 1,4 et 2,4 mm Hg) a été statistiquement significative en faveur de l'olmésartan

Etude 8

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan 20 mg/j (n=136) à trois autres ARA II ; losartan 50 mg/j (n=134), valsartan 80 mg/j (n=130) et irbésartan 150 mg/j (n=134), dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Méthodologie :

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- critères d'inclusion : PAD comprise entre 100 et 115 mm Hg lors de deux visites. PAD moyenne sur 24 heures comprise entre 90 et 119 mm Hg. PAS < 200 mm Hg.
- caractéristiques des patients : 362 hommes et 226 femmes, dont l'âge moyen était de 52 ans et la PAD moyenne était de 100,4 mm Hg
- critère principal de jugement : variation de la PAD à la 8^e semaine

Résultats

	n	Variation PAD à la 8 ^e semaine	À olmésartan	
olmésartan 20 mg	145	-11,5 mm Hg		
losartan 50 mg	146	-8,2 mm Hg	-3,3 mm Hg	S
valsartan 80 mg	142	-7,9 mm Hg	-3,6 mm Hg	S
irbésartan 150 mg	145	-9,9 mm Hg	-1,6 mm Hg	S

Les différences entre les PAD moyennes (de 1,6 à 3,6 mm Hg) ont été statistiquement significatives en faveur de l'olmésartan.

Ces résultats montrent qu'à une posologie de 20 mg/j, l'olmésartan a diminué les chiffres tensionnels légèrement plus que 50 mg/j de losartan, que 80 mg/j de valsartan et que 150 mg/j d'irbésartan.

Effets indésirables

Dans les études 6, 7 et 8, l'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes olmésartan et les autres groupes.

Dans l'ensemble des essais cliniques réalisés en monothérapie, en double aveugle versus placebo, l'incidence totale des effets indésirables a été de 42,4 % sous olmésartan et de 40,9 % sous placebo. Dans ces essais, le seul effet indésirable imputable au traitement a été des étourdissements (2,5% sous olmésartan et 0,9% sous placebo).

Après deux ans de traitement, le pourcentage d'interruptions de traitement pour effets indésirables a été de 3,7 % chez les patients traités par 10 à 20 mg/ jour d'olmésartan en 1 prise.

Conclusion des études

- A la posologie de 20 mg, l'olmésartan a manifesté un effet statistiquement supérieur mais minime sur la réduction de la PAD, par rapport à celui des sartans pris comme comparateurs et utilisés à posologie moyenne
- L'olmésartan a été évalué chez plus de 7 000 patients hypertendus incluant une population limitée de sujets très âgés (≥ 75 ans).

La traduction en bénéfice clinique supplémentaire de la différence observée ne repose actuellement que sur des données bibliographiques (relation entre diminution de la PA et réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire) Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure à une supériorité de l'olmésartan par rapport aux médicaments de la même classe.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels est important. Ces spécialités n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Ces spécialités peuvent être utilisées en première intention.

Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques ou autres antagonistes du système rénine-angiotensine).

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

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)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

Dans ce cadre, l'olmésartan a la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres sartans.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension.

Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus

A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que :

- 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus
- 31% des patients sont traités par bêtabloquants, 27% par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (seuls ou en association), 26% par antagonistes calciques

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28, B/50), dans l'indication et les posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%