



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 16 mars 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mars 2016
a fait l'objet d'une audition le 22 juin 2016.*

olmésartan médoxomil, hydrochlorothiazide

CoOLMETEC 20 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 210 7 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 211 3 9)

CoOLMETEC 20 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 213 6 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 214 2 9)

CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 (CIP : 34009 350 245 2 7)

Boîte de 90 (CIP : 34009 350 246 9 5)

CoOLMETEC 40 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 (CIP : 34009 350 247 5 6)

Boîte de 90 (CIP : 34009 350 248 1 7)

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE

Code ATC	C09DA08 (Olmésartan médoxomil et diurétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

Indications concernées	CoOLMETEC 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul. » CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. CoOLMETEC 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. »
-----------------------------------	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	CoOLMETEC 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg : 08/02/2006 (procédure de reconnaissance mutuelle) CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg : 10/03/2010 (procédure décentralisée) Rectificatifs du 23 juin 2015 des rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2014 C C09 C09D C09DA C09DA08	Système cardiovasculaire Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine Antagonistes de l'angiotensine II en association Antagonistes de l'angiotensine et diurétiques olmésartan médoxomil et diurétiques

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités CoOLMETEC réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/05/2011.

Le Service Médical Rendu des spécialités à base d'olmésartan, dont CoOLMETEC, a été réévalué, le 29 avril 2015, par la commission de la Transparence qui a conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. En effet :

- L'efficacité de l'olmésartan a été démontrée uniquement en termes de réduction importante des chiffres tensionnels (critère de jugement intermédiaire) et son efficacité 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 ; 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.

La Commission a donc conclu que, 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.

Elle a confirmé, le 4 novembre 2015, qu'elle était favorable à la radiation des spécialités CoOLMETEC de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre du recours en application de l'article R 163-13 du code de la sécurité sociale.

A ce jour les spécialités CoOLMETEC sont toujours inscrites sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux. C'est pourquoi le laboratoire en demande le renouvellement de l'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

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

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

CoOLMETEC 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues des PSUR

Depuis la réévaluation du 29 avril 2015, aucun nouveau rapport périodique de sécurité (PSUR) n'a été mis à disposition.

► Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et notamment dans les rubriques suivantes:

- 4.3 « Contre-indications » : ajout du paragraphe « L'association à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale »
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ajout d'une mise en garde sur le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » avec ajouts d'associations déconseillées avec les IEC et aliskiren, et avec les agents chélateurs des acides biliaires

En parallèle, à l'occasion de la procédure de renouvellement des AMM de CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg, une modification du RCP a été proposée par l'ANSM le 10 juillet 2015 afin de mettre en conformité la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour ce qui concerne les entéropathies avec la conduite à tenir chez un patient qui développe des symptômes d'entéropathie en l'absence d'autres étiologies. Dans le cadre de cette même procédure, l'état membre de référence a demandé un point complet sur les entéropathies en Europe. Cette procédure s'est achevée le 12 décembre 2015 et le rapport bénéfice/risque de l'olmésartan a été considéré comme restant positif.

► Actualisation de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur olmésartan et le risque d'entéropathies et mesures associées

Une actualisation de l'enquête officielle de pharmacovigilance a été présentée au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM le 16 juin 2015. Ont été analysés :

- les cas d'entéropathies notifiés aux laboratoires et aux CRPV jusqu'au 31 mai 2015 ;
- les données du dernier PSUR (période 25 avril 2012 au 24 octobre 2012) ;
- les données de la littérature.

Un total de 320 cas d'entéropathies a été notifié dont 95 avec atrophie villositaire, 40 avec colite microscopique ou autre anomalie à la biopsie et 185 cas de diarrhée avec signes de sévérité.

La proportion de cas graves est de 85% ; la proportion de ré-administration est de 23%. Le délai médian entre le début des signes et la date d'arrêt définitif du traitement a été de 40 jours (moyenne 159 jours) pour les cas notifiés après le point d'information de l'ANSM du 15 juillet 2014 *versus* 70 jours (moyenne 216 jours) au cours de la période 12/07/2013 au 15/07/2014.

Le CTPV souligne que le nombre de cas notifiés reste élevé et que certains sont d'une extrême gravité, avec hospitalisation en réanimation. La diminution du délai médian entre le début des signes et l'arrêt de l'olmésartan depuis le 15 juillet 2014 reflète l'impact des points d'information de l'ANSM et de la lettre aux professionnels de santé. Cependant, ce délai médian de 40 jours reste long et le retard au diagnostic persiste.

Suite à ce nouveau bilan de pharmacovigilance, une nouvelle lettre aux professionnels de santé a été envoyée par les laboratoires, sous l'autorité de l'ANSM en juillet 2015, accompagnée d'un point d'information de l'ANSM. Les recommandations aux professionnels de santé sont les suivantes :

- « L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement.
- Rechercher systématiquement des signes ou symptômes évocateurs d'entéropathie : diarrhée aiguë ou chronique, parfois d'instauration brutale, pouvant être abondante et entraîner une perte de poids importante, ainsi que des complications telles que déshydratation, insuffisance rénale, troubles électrolytiques dont hypokaliémie, acidose métabolique, signes de malabsorption.
- En cas de signes évocateurs d'entéropathie, le traitement par l'olmésartan doit être arrêté et substitué, si besoin, par un autre antihypertenseur. L'arrêt de l'olmésartan entraîne dans la majorité des cas une amélioration des signes cliniques d'entéropathie chez les patients. Le délai de régression des signes à l'arrêt du traitement est généralement rapide, de l'ordre de quelques jours. Le traitement par l'olmésartan (seul ou en association) ne doit pas être repris.
- Si les signes cliniques ne s'améliorent pas dans la semaine suivant l'arrêt du traitement, un gastro-entérologue doit être consulté. »

En parallèle, l'ANSM a réitéré ses recommandations en juillet 2015¹, déjà formulées en juillet 2013 et juillet 2014, concernant les patients traités par olmésartan en rappelant qu'il existe un risque de survenue de cas très rares (10 pour 100 000) d'entéropathie sévère sous olmésartan se traduisant par une diarrhée chronique sévère, d'instauration parfois brutale, avec perte de poids pouvant entraîner une hospitalisation prolongée.

► Enquête officielle de pharmacovigilance sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II à l'exception de l'olmésartan et le risque d'entéropathie

Une enquête nationale a été ouverte par l'ANSM, le 31/07/2015, afin de réaliser un bilan actualisé des cas d'entéropathies lors de l'utilisation d'un sartans (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), à l'exception de l'olmésartan pour mettre en évidence un éventuel effet classe. Les résultats de cette enquête ont été présentés au CTPV du 15 décembre 2015, et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un signal d'entéropathies avec d'autres sartans que l'olmésartan.

► Données internes déposées par le laboratoire

Le laboratoire DAIICHI SANKYO a effectué une revue de tous les cas d'effets indésirables digestifs issus de sa base de données européennes entre mai 2002 et mai 2015 à partir des termes suivants : maladie coéliqua /malabsorption /atrophie villositaire / muqueuse intestinale et colite microscopique. Ces données ont été générées pour répondre aux questions de l'état membre de référence, dans le cadre du renouvellement des AMM de CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg.

Cette recherche a permis d'identifier 334 cas d'effets indésirables digestifs survenus chez des patients âgés en moyenne de 71,3 ans (médiane : 73 ans, 40 à 91 ans, âge connu dans 93% des cas), de sexe féminin dans 52% des cas. Parmi ces 334 cas, il y a eu 132 cas d'atrophie villositaire ou de la muqueuse intestinale (40%) et 305 cas graves (91%). Trois décès ont été notifiés : 2 pour lesquels la cause n'était pas connue et un pour lequel l'olmésartan médoxomil était codé en traitement concomitant, survenu dans le contexte d'une insuffisance rénale aiguë associée à un syndrome de lyse tumorale. Les délais moyen et médian d'apparition des symptômes ont été respectivement de 29,3 mois et de 24 mois.

Pour rappel, le laboratoire avait déposé des données portant sur cette même recherche qui ont été reprises dans l'avis de la commission de la Transparence du 29/04/2015. Dans cet avis, le recensement des cas d'entéropathies était plus élevé sur une période plus courte (mai 2012 à septembre 2014), mais était issu de la base de données mondialeS (et non européenneS) de DAIICHI SANKYO.

¹ Olmésartan : l'ANSM rappelle le risque de survenue d'entéropathie grave chez les patients traités par ces médicaments - Point d'information (21/07/2015)

► Autres données

Le laboratoire a déposé une étude rétrospective descriptive menée par IMS Health en Italie et en Allemagne entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013. L'objectif était de décrire les nouveaux cas de malabsorption intestinale chez des patients traités par sartan ou IEC.

Cette étude n'est pas détaillée dans le présent avis car elle ne permet pas de décrire les cas d'entéropathies sous olméstartan dans la mesure où sur les 3 249 patients inclus, seulement 22 étaient traités par olméstartan (8%).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Dans l'avis du 29 avril 2015 relatif à la réévaluation des spécialités à base d'olméstartan, et d'après les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française, le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement pour de l'olméstartan seul ou en association entre le 01 octobre 2013 et le 30 septembre 2014 a été estimé à 898 424 personnes dont 274 692 pour l'association olméstartan + hydrochlorothiazide.

Une actualisation de ces données (cf. tableau 1) sur la période comprise entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2015 montre que le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement pour de l'olméstartan seul ou en association serait de 894 121 patients dont 267 375 pour l'association olméstartan + hydrochlorothiazide.

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement d'olméstartan entre le 01/01/2015 et le 31/12/2015 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
Olméstartan seul	C09CA08	430 275	416 983	443 568
Olméstartan + HCT	C09DA08	267 375	256 884	277 867
Olméstartan + amlodipine	C09DB02	249 622	239 484	259 760
Olméstartan seul ou en association*	--	894 121	875 028	913 213

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

La Commission souligne donc qu'au cours de l'année 2015, le nombre de patients ayant eu un remboursement pour de l'olméstartan, seul ou en association, s'est maintenu.

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

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 (ARA 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 ARA 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.

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.

Parmi les ARA II, il existe six autres principes actifs différents de l'olmésartan et pour lesquels des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont disponibles.

Place de l'olmésartan + hydrochlorothiazide

L'olmésartan est l'un de 7 représentants de la classe des 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29 avril 2015, la place des spécialités CoOLMETEC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations de la Société Française d'HTA, janvier 2013.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 8/10
Avis 3

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 29 avril 2015 et 4 novembre 2015 n'ont pas à être modifiées.

06.1 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.

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

► Il est rappelé que :

- l'efficacité de l'olmésartan a été démontrée uniquement en termes de réduction 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.
- 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.

Depuis la précédente évaluation, la prescription d'olmésartan a été peu modifiée et les cas d'entéropathie persistent avec toujours un retard au diagnostic, l'utilisation de l'olmésartan peut être au désavantage des patients par rapport à la prescription d'un autre sartan disponible.

► 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 autres médicaments de l'hypertension artérielle (notamment les autres sartans) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Au vu des données des essais cliniques disponibles qui reposent 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 la plupart des autres antihypertenseurs.

Par ailleurs, le risque d'entéropathie grave, bien que très rare, a été identifié, très majoritairement avec l'olmésartan. Celui-ci, malgré les alertes transmises aux prescripteurs, persiste et continue d'exposer les patients à un risque injustifié pouvant conduire à une hospitalisation prolongée. Ceci a un impact négatif, pourtant évitable, sur l'organisation des soins.

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

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

06.2 Recommandations de la Commission

Dans son avis du 29 avril 2015, la Commission a recommandé la radiation, dans un délai suffisamment long, permettant aux patients de disposer du temps nécessaire aux éventuelles modifications thérapeutiques.

En dépit de cette recommandation, la Commission ne constate pas de diminution nette du nombre de patients traités par des spécialités à base d'olmésartan. De plus, les nouvelles données de tolérance françaises issues de l'actualisation de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur l'olmésartan et le risque d'entéropathies, montrent que des retards de diagnostic d'entéropathie liée à l'olmésartan persistent et que, de ce fait, le nombre de cas graves rapportés en France reste élevé.

En conséquence, la Commission recommande la radiation dans les meilleurs délais de toutes les spécialités à base d'olmésartan, dont CoOLMETEC.

La Commission donne un avis favorable à la radiation dans les meilleurs délais des spécialités CoOLMETEC de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à CoOLMETEC dans l'ensemble de ses indications et au vu des données ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis favorable à la radiation dans les meilleurs délais de la liste collectivités.

Par ailleurs, la gamme CoOLMETEC comporte également des présentations en boîte de 50, agréées aux seules collectivités. Au vu des données et des conclusions de la Commission, il n'y a pas d'argument permettant de justifier le maintien de cette présentation sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. En conséquence, la Commission émet un avis favorable à la radiation dans les meilleurs délais de cette liste, des spécialités CoOLMETEC (B/50).