

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

olmésartan

ALTEIS 10 mg, 20 mg et 40 mg,
comprimé pelliculé

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Hypertension artérielle essentielle de l'adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Maintien de l'avis défavorable au remboursement d'ALTEIS (olmésartan) dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires (décès, accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde [IDM] et démence) et rénales (insuffisance rénale terminale) de l'hypertension artérielle (HTA). La réduction du risque cardio-vasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle (PA), quelle que soit la classe d'anti-hypertenseur utilisée ; ainsi la normalisation de la pression artérielle doit être recherchée.

Les dernières recommandations de la HAS / Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) de 2016 préconisent comme objectif cible à 6 mois une PA systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et une PA diastolique < 90 mmHg au cabinet médical, confirmées par des mesures au domicile (PA diurne en automesure tensionnelle (AMT) ou en mesure ambulatoire (MAPA) < 135/85 mmHg), y compris chez les diabétiques et chez les patients avec une maladie rénale. Chez le sujet âgé de 80 ans ou plus, il est recommandé d'obtenir une PA systolique < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique (PAS diurne en AMT ou en MAPA < 145 mmHg).

D'après ces recommandations nationales, la prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel. Un traitement médicamenteux est débuté d'emblée :

- en cas d'HTA de grade 2,
- en cas d'HTA de grade 1 chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé (soit chez ceux ayant, en plus de l'HTA, une atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une maladie associée aggravant le risque cardio-vasculaire

[RCV] -diabète, insuffisance rénale chronique- et/ou une estimation du RCV global > 20 % à 10 ans).

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie et la sévérité de l'hypertension artérielle et selon les comorbidités du patient. Il est recommandé d'instaurer en 1ère intention une monothérapie par un diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme anti-hypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral ; ils restent néanmoins un traitement de 1ère intention en prévention secondaire chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque. En cas d'échec d'une monothérapie au bout de 1 mois, il est recommandé d'instaurer une bithérapie préférentiellement fixe (association de 2 classes parmi : IEC ou ARAII, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique). Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un IEC ou ARAII, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à doses optimales. Enfin, si les cibles tensionnelles ne sont pas atteintes à 6 mois avec une trithérapie, un avis spécialisé est recommandé.

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'hypertension (ESC/ESH 2018) préconisent dans les cas sévères (HTA de grade 2/3) un traitement d'emblée par une bithérapie. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint par une bithérapie à doses maximales, une trithérapie doit être envisagée.

La Commission rappelle que les seuils définissant les grades de l'HTA sont consensuels mais n'ont pas été fondés sur des données probantes.

Place du médicament

L'olmésartan est l'un des 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,
- de l'absence de démonstration d'efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire,
- du risque d'entéropathies très rares mais graves qui semble plus fréquent avec l'olmésartan qu'avec les autres sartans,

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

En conséquence, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ALTEIS (olmésartan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire.
Indication(s) concernée(s)	– Indications de l'AMM : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans. » – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹ : La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	ALTEIS (olmésartan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'olmésartan est l'un des 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, – de l'absence de démonstration d'efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire, – du risque d'entéropathies très rares mais graves qui semble plus fréquent avec l'olmésartan qu'avec les autres sartans, la prescription d'olmésartan en lieu et place d'un autre sartan pourrait constituer une perte de chance pour les patients. En conséquence, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ALTEIS (olmésartan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.
Population cible	Sans objet

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment évalué par la commission pour l'octroi d'un avis défavorable au remboursement (SMR insuffisant, avis du 29 avril 2015).

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	11
8. Analyse des données disponibles	14
8.1 Efficacité	15
8.2 Qualité de vie	16
8.3 Tolérance	16
8.4 Données d'utilisation	27
8.5 Résumé & discussion	27
9. Place dans la stratégie thérapeutique	30
10. Conclusions de la Commission	32
10.1 Service Médical Rendu	32
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	33
10.3 Population cible	33
11. Autres Recommandations de la Commission	33
12. Informations administratives et réglementaires	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Le laboratoire sollicite une réévaluation du service médical rendu (SMR) d'ALTEIS (olmésartan) dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte sur la base de nouvelles données relatives au risque d'entéropathies avec l'olmésartan.

L'olmésartan appartient à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Il est à noter qu'ALTEIS (olmésartan) n'a pas été évalué par la Commission dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

Historique de l'évaluation de l'olmésartan

À la suite d'une étude américaine² parue en 2012, la FDA (*Food and Drug Administration*) 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 ».

Au regard de cette information et de la description de cas similaires en France³, 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 avait 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 »⁴.

Cette augmentation du risque avait été confirmée dans un travail complémentaire par rapport aux IEC réalisé par la CNAMTS en date du 18 mars 2014⁵. 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 2014⁶ 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.

En conséquence, en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé ainsi qu'à une auto-saisine, la Commission a réalisé en 2015 une réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'olmésartan. Dans son avis du 29 avril 2015⁷, la Commission a octroyé à ALTEIS (olmésartan) un SMR insuffisant dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

2. Indications

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans. »

2 Rubio-Tapia A. and al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:7.

3 ANSM. Compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 10 septembre 2013.

4 Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil. ANSM, Point d'information, 12 juillet 2013.

5 Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies - Étude CNAMTS-DSES-DESP (18/03/2014) - Rapport (27/03/2014).

6 ANSM. Compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014.

7 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 29 avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036419/fr/alteis-olmesartan

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

L'hypertension artérielle (HTA) chez l'adulte est définie par consensus selon les recommandations internationales et françaises comme une élévation de la pression artérielle (PA), comprenant une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet médical et confirmées sur plusieurs consultations.

D'après les recommandations nationales⁸, l'HTA est classée en différents grades selon le niveau de PAS et/ou de PAD :

- HTA de grade 1 : PAS ≥ 140 -159 mmHg et/ou PAD ≥ 90 -99 mmHg,
- HTA de grade 2 : PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 100 mmHg.

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*) et de la Société Européenne d'Hypertension (*European Society of Hypertension, ESH*) publiées en 2018 pour la prise en charge de l'HTA⁹ définissent un grade supplémentaire par rapport aux recommandations nationales : HTA de grade 3 ou « HTA sévère » correspondant à une PAS ≥ 180 mmHg et/ou une PAD ≥ 110 mmHg.

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui constitue le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent. Elle est en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'âge de la population. En France métropolitaine, la prévalence des patients atteints d'une HTA serait estimée à environ 14 millions dont 12 millions de personnes hypertendues traitées⁸ et on estime à plus de 1 milliard le nombre de patients diagnostiqués hypertendus dans le monde¹⁰.

Prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte

L'objectif principal de la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte est de prévenir les complications cardiovasculaires (atteinte cardiaque, vasculaire ou cérébrale) et rénales (insuffisance rénale terminale) de l'HTA.

La prise en charge de l'HTA repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques, associées ou non à un traitement médicamenteux, et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, tabagisme, dyslipidémie) chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel. En fonction de la physiopathologie et de la sévérité de l'hypertension artérielle, des comorbidités du patient, de ses préférences et de son adhésion à ces mesures, le délai de mise en route et le type de traitement anti-hypertenseur sera adapté pour atteindre l'objectif d'une pression artérielle contrôlée à 6 mois.

Actuellement, les classes médicamenteuses indiquées en 1^{ère} intention dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte sont les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et, en second choix, les bêtabloquants (qui restent néanmoins un traitement de 1^{ère} intention en prévention secondaire chez les patients avec un infarctus du myocarde récent ou ayant une insuffisance

8HAS/SFHTA - HAS. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

9 Mancia G, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;98

10 Organisation Mondiale de la Santé : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=On%20es-time%20que%201%2C28,d'hypertension%20l'ignorent>. Consulté le 27/12/2022.

cardiaque). Ces produits peuvent être utilisés en monothérapie ou multithérapie, en association libre ou fixe.

Chez la majorité des patients hypertendus adultes, le besoin médical est donc couvert par l'utilisation des 5 classes d'antihypertenseurs disponibles : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) et bêtabloquants.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de la réévaluation demandée par le laboratoire. Les CCP d'ALTEIS (olmésartan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1^{ère} intention chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ALTEIS (olmésartan) sont les monothérapies antihypertensives contenant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI ou sartan) indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (HTA) chez l'adulte :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Olmésartan						
OLMETEC (olmésartan) <i>Daiichi Sankyo</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle essen- tielle chez l'adulte. Traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans.	29/04/2015 (Réévaluation des spécialités à base d'olmésartan)	Insuffisant	N/A	Non
Autres sartans						
ATACAND, KENZEN et génériques (candésartan cilexétile) <i>Cheplapharm France</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle primaire chez l'adulte. Traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans.	06/04/2016 (RI ATACAND) 29/06/2016 (RI KENZEN)	Important	Non disponible dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte	Oui
APROVEL et géné- riques (irbésartan) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle essen- tielle chez l'adulte.	03/10/2012 (RI APROVEL)	Important	Non disponible dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte	Oui
COZAAR et génériques (losartan) <i>Organon France</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle essen- tielle chez les adultes et les enfants et adoles- cents âgés de 6 à 18 ans.	29/06/2016 (RI COZAAR)	Important	Non disponible dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte	Oui

MICARDIS, PRITOR et génériques (telmisartan) <i>Boehringer Ingelheim France S.A.S</i> <i>Bayer Healthcare</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.	20/11/2013 (RI MICARDIS et PRITOR)	Important	Non disponible dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte	Oui
TAREG et génériques (valsartan) <i>Novartis Pharma S.A.S</i>	Oui	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans.	06/04/2016 (RI TAREG)	Important	Non disponible dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres comparateurs cliniquement pertinents d'ALTEIS (olmésartan) sont les monothérapies antihypertensives qui appartiennent aux classes ayant la même place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'HTA essentielle de l'adulte que la classe des ARAII, à savoir :

- les diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide (ESIDREX et génériques), indapamide (FLUDEX et génériques), cyclétanine (TENSTATEN et génériques) ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : captopril (LOPRIL et génériques), énalapril (RENITEC et génériques), lisinopril (ZESTRIL et génériques), bénazépril (BRIEM, CIBACENE et génériques), fosinopril (FOZITEC et génériques), périndopril (COVERSYL et génériques), ramipril (TRIATEC et génériques), quinapril (ACUITEL et génériques), zofénopril (ZOFENIL et génériques), trandolapril (ODRIK et génériques) ;
- les inhibiteurs calciques : amlodipine (AMLOR et génériques), nifédipine (CHRONADALATE et génériques), nitrendipine (BAYPRESS, NIDREL et génériques), félodipine (FLODIL LP et génériques), isradipine (ICAZ LP), manidipine (IPERTEN et génériques), vérapamil (ISOPTINE et génériques), lercanidipine (LERCAN, ZANIDIP et génériques), nicardipine (LOXEN et génériques), diltiazem (MONOTILDIEM et génériques) ;
- les bêtabloquants : acébutolol (SECTRAL et génériques), métoprolol (SELOKEN, SELOZOK LP, LOPRESSOR et génériques), bisoprolol (DETENSIEL et génériques), céliprolol (SELECTOL et génériques), labétalol (TRANDATE), nadolol (CORCARD), nébivolol (NEBILOX, TEMERIT et génériques), tertatolol (ARTEX), pindolol (VSKEN, VSKEN QUINZE), aténolol (TENORMINE et génériques), propranolol (AVLOCARDYL et génériques), bétaxolol (KERLONE et génériques).

Il est à noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte (diurétiques de l'anse, inhibiteur de la rénine, alphabloquants, antihypertenseurs centraux). Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents d'ALTEIS (olmésartan).

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux permettant de traiter l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ALTEIS (olmésartan) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les monothérapies antihypertensives utilisés en 1^{ère} intention chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle qui appartiennent aux classes thérapeutiques suivantes : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs calciques et bêtabloquants.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ALTEIS (olmésartan) dispose d'une AMM aux Etats-Unis sous le nom de spécialité BENICAR avec un libellé superposable à l'AMM européenne.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (01/04/2018)	Population de l'AMM
Autriche	Non (01/01/2019)	-
Belgique	Oui (01/08/2004)	Population de l'AMM
Bulgarie	Oui (01/01/2017 pour olmésartan 20 mg et 01/08/2019 pour olmésartan 40 mg)	Population de l'AMM
Espagne	Oui (30/04/2004)	Population de l'AMM
Finlande	Oui (05/01/2015)	Population de l'AMM
Grèce	Oui (04/07/2019)	Population de l'AMM
Irlande	Oui (01/04/2017)	Population de l'AMM
Italie	Oui (18/03/2017)	Population de l'AMM
Lettonie	Oui (01/11/2004)	Population de l'AMM
Lituanie	Oui (18/10/2005 pour olmésartan 20 mg et 16/05/2010 pour olmésartan 40 mg)	Population de l'AMM
Luxembourg	Oui (01/11/2004)	Population de l'AMM
Norvège	Oui (01/01/1990)	Population de l'AMM
Portugal	Oui (12/11/2004)	Population de l'AMM
Suisse	Oui (01/07/2005)	Population de l'AMM

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Turquie	Oui (29/12/2005 pour olmé- sartan 10 mg, 02/01/2006 pour ol- mésartan 20 mg et 08/01/2006 pour olmé-sartan 40 mg)	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
États-Unis	Oui	Population de l'AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 25 février 2004. Demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîtes de 28 comprimés pelliculés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîtes de 28 et de 50 comprimés pelliculés).
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
SMR (libellé)	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 morbidité. Ces spécialités peuvent être utilisées en première intention. Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbidité (diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques ou autres antagonistes du système rénine-angiotensine). Le service médical rendu par ces spécialités est important.
ASMR (libellé)	Dans cette indication, l'olmé-sartan médoxomil n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres sartans (losartan, valsartan, candésartan et irbésartan).
Place dans la stratégie thérapeutique	Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardiovasculaires 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.
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 31 mai 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 (boîtes de 30 et de 90 comprimés pelliculés).
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ces spécialités est important.
ASMR (libellé)	Absence d'amélioration du service médical rendu.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 29 avril 2009. Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîtes de 28, de 30 et de 90 comprimés pelliculés).
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 29 avril 2015. Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments à base d'olmésartan à la demande de la Commission suite à une autosaisine 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.
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
SMR (libellé)	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 surrisque 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 surrisque 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 ALTEIS est insuffisant au regard des

	alternatives disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'olmésartan est l'un de 7 représentants de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI 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.
Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 novembre 2015. Observations écrites présentées par l'entreprise en application de l'article R. 163-13 du code de la sécurité sociale, suite au courrier d'intention de radier du 9 juillet 2015 adressé au laboratoire, au titre du même article, par la ministre de la Santé et de la sécurité sociale.
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Conclusions de la Commission	Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime qu'il y a lieu de maintenir son avis du 29 avril 2015. La Commission confirme qu'elle est favorable à la radiation des spécialités ALTEIS de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

8. Analyse des données disponibles

Les conclusions de la Commission relatives à la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'olmésartan (avis du 29 avril 2015¹¹) sont rappelées ci-après.

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont 2 méta-analyses issues d'une recherche bibliographique.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une revue actualisée des données de tolérance de l'olmésartan ainsi que les résultats de 5 études observationnelles réalisées à partir de bases de données de santé évaluant le risque de survenue d'entéropathies sous olmésartan. Ces données sont présentées dans le chapitre Tolérance.

11 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 29 avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036419/fr/alteis-olmesartan

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015¹¹)

Dans son avis du 29 avril 2015¹¹, les conclusions de la Commission sur les données d'efficacité de l'olmésartan en monothérapie lors de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'olmésartan étaient les suivantes :

« 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. À 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 (≥ 65 ans) hypertendus. À 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 (≥ 65 ans) hypertendus. À 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, $p=0,01$).
- la réduction de la PAD par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le bras olmésartan 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'olmésartan 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 olmésartan *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 olmésartan *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'olmésartan, 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'olmésartan en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardiovasculaire, contrairement à la majorité des autres sartans. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Depuis le précédent avis, le laboratoire n'a pas présenté de résultats d'une nouvelle étude clinique relative à l'évaluation de l'efficacité de l'olmésartan. À ce jour, aucune donnée d'efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité avec l'olmésartan n'est disponible.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du SMR d'ALTEIS (olmésartan) sont 2 méta-analyses issues d'une recherche bibliographique :

- la méta-analyse de Paz MA *et al.*¹² avait pour objectif d'évaluer la réduction de la pression artérielle attribuée à différents traitements antihypertenseurs en monothérapie ou en association (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, IEC ou ARA II) et d'identifier des caractéristiques

¹² Paz M.A. et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine*. 2016; 95 (30)

cliniques ou phénotypiques associées à cette baisse. La revue de la littérature publiée en 2016 a été réalisée sur des publications parues jusqu'en juillet 2012 à partir des bases de données MEDLINE et Cochrane et les études sélectionnées répondaient aux critères suivants : essais randomisés, contrôlés, en double aveugle pour lesquels les principaux résultats portaient sur la baisse de PA sous traitement antihypertenseur, population d'au moins 50 patients (ou d'au moins 25 patients pour des essais en cross-over), avec un suivi d'au moins 8 semaines ;

- la méta-analyse de Redon J et al.¹³ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan en monothérapie par rapport à d'autres traitements antihypertenseurs en termes de réduction de la PAS et PAD chez des patients hypertendus âgés de 60 à 79 ans, incluant des patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale légère. Cette méta-analyse a été réalisée à partir des bases de données des essais cliniques issus du programme de développement de l'olmésartan par le laboratoire Daiichi Sankyo. Les études sélectionnées étaient des essais de phases 2 à 4, randomisés, en double aveugle qui comparaient l'efficacité en termes de réduction de la PA de l'olmésartan en monothérapie par rapport aux autres monothérapies antihypertensives, chez des patients hypertendus âgés de 60 à 79 ans pendant une durée d'au moins 28 jours.

Ces méta-analyses présentent des limites méthodologiques : hétérogénéité des doses, des associations d'anti-hypertenseurs et des schémas des études. Elles ne permettent pas de quantifier de manière robuste l'effet de l'olmésartan.

Par ailleurs, les données des études incluses dans ces méta-analyses relatives à l'évaluation de l'efficacité de l'olmésartan en monothérapie ont déjà été prises en compte dans les précédents avis de la Commission relatifs à ALTEIS (olmésartan)^{14,15}. Ainsi, ces résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission concernant l'efficacité de cette spécialité.

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont mentionnées dans le présent avis.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 29 avril 2015¹⁵)

Dans son avis du 29 avril 2015¹⁵, les conclusions de la Commission sur les données de tolérance de l'olmésartan en monothérapie lors de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'olmésartan étaient les suivantes :

« Plusieurs études dont certaines reprises dans le compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014¹⁶, ont notifié des cas d'entéropathies sévères sous olmésartan 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.

13 Redon J et al. Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018; 20 (2) : 356-365

14 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 25 février 2004. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_399955/fr/alteis-olmesartan-medoxomil.

15 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 29 avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036419/fr/alteis-olmesartan

16 Point d'information ANSM sur « le risque d'entéropathies graves chez certains patients traités par l'olmésartan » 15/07/2014

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'olmésartan.

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, 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'olmésartan 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 olmésartan. Si ce risque relatif est presque multiplié par 2,27 sous olmésartan par rapport aux IEC (RR=2,27 et IC95 % [1,59 ; 3,23], p<0,001) et augmente avec la durée d'exposition, le risque absolu reste faible avec un surrisque 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.

Dans ce contexte, l'ANSM recommande en cas de signes évocateurs d'entéropathie, de considérer l'arrêt du traitement par olmésartan, 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 olmésartan permet habituellement une amélioration des signes cliniques. En parallèle, une variation des RCP et des notices des spécialités contenant de l'olmésartan 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. »

8.3.2 Nouvelles données issues d'études observationnelles

Dans le cadre de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats des 5 études observationnelles réalisées à partir de bases de données de santé et dont l'objectif était d'évaluer le risque de survenue d'entéropathies chez les patients traités par olmésartan.

→ Étude de Bortoli N. et al. 2017¹⁷

Méthodologie

Cette étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données des bases « *IMS Health Longitudinal Patient Database* » en Italie et « *IMS Disease Analyzer* » en Allemagne, entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013, avait pour objectif d'évaluer l'association entre l'administration d'ARAI ou d'IEC et un diagnostic de malabsorption intestinale non spécifiée.

Les patients inclus avaient eu au moins une prescription d'ARAI ou d'IEC dans les 6 mois précédant un diagnostic de malabsorption intestinale et avaient été exposés au traitement pendant au moins 12 mois. N'étaient pas inclus les patients ayant eu un diagnostic de malabsorption intestinale non spécifié dans les 12 mois précédant la date index (date du 1^{er} diagnostic de malabsorption intestinale) ou à la date index, et les patients ayant eu un diagnostic de malabsorption intestinale spécifique dans l'année suivant la date index.

Parmi une population totale d'environ 5,8 millions de patients, 283 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans la cohorte finale de l'étude. La majorité des patients était des femmes (61,5 %) avec un âge moyen de 68,6 ans à la date d'index. La molécule la plus prescrite était le ramipril

17 De Bortoli N, Ripellino C, Cataldo N et al. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Nov;16(11):1221-1225.

(34,6 % des patients), puis le candésartan (11,7 %) et le valsartan (10,6 %). L'olmésartan avait été prescrit chez 7,8 % des patients.

Résultats

D'après les résultats, sur la base d'une stratification annuelle, les proportions de patients ayant eu un diagnostic de malabsorption intestinale non spécifiée ont été très faibles pour les IEC et les ARAII considérés et aucune tendance temporelle n'a été observée :

- en 2010 :
 - 0,02 % (n=40) des patients pour les IEC,
 - 0,01 % (n=37) des patients pour les sartans (0,02 % [n=6] des patients pour l'olmésartan) ;
- en 2011 :
 - 0,01 % (n=44) des patients pour les IEC,
 - 0,01 % (n=24) des patients pour les sartans (0,01 % [n=3] des patients pour l'olmésartan) ;
- en 2012 :
 - de 0,01 % (n=35) des patients pour les IEC,
 - de 0,01 % (n=34) des patients pour les sartans (0,01 % [n=5] des patients pour l'olmésartan) ;
- en 2013 :
 - de 0,01 % (n=36) des patients pour les IEC,
 - de 0,01 % (n=33) des patients pour les sartans (0,02 % [n=8] des patients pour l'olmésartan).

Cette étude observationnelle rétrospective ayant inclus un très faible échantillon de patients traités par olmésartan ne permet pas d'identifier une éventuelle association entre le diagnostic de malabsorption intestinale non spécifié et la prise d'olmésartan.

→ Étude de Malfertheiner P. et al. 2018¹⁸

Méthodologie

Cette étude observationnelle rétrospective réalisée à partir de données longitudinales de 5 centres médicaux en Italie (incluant les données de 4 millions de personnes) et d'une base de données de prescription allemande (« *Gesetzliche Krankenversicherung [GKV]* » incluant les données de 5,2 millions de personnes) avait pour objectif d'évaluer le risque d'entéropathie associé à l'utilisation d'ARAII et d'IEC.

Les patients inclus avaient débuté un traitement par IEC ou par ARAII entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015 pour les centres en Italie, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2014 pour la base de données en Allemagne, et étaient naïfs des traitements à l'étude (pas de prescription d'IEC ou d'ARAII dans les 12 mois précédant la date index). N'étaient pas inclus les patients ayant été pris en charge pour malabsorption intestinale ou maladie cœliaque dans les 12 mois précédant la date index.

Le critère de jugement principal était l'identification d'une hospitalisation avec un diagnostic de sortie de malabsorption intestinale non spécifiée et le critère de jugement secondaire concernait les hospitalisations avec un diagnostic de sortie relatif à toute forme de malabsorption intestinale. Trois cohortes (olmésartan, autres ARAII, IEC) ont été stratifiées en fonction de l'incidence des événements, calculée comme le nombre d'hospitalisations pour malabsorption intestinale non spécifiée par patient-années.

18 Malfertheiner P, Ripellino C, Cataldo N. Severe intestinal malabsorption associated with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker treatment. An observational cohort study in Germany and Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jun;27(6):581-586.

Un modèle de régression modifié de Poisson a été utilisé pour faire un ajustement sur les facteurs confondants potentiels (âge, sexe, et présence d'au moins une comorbidité : diabète, transplantation, tumeur maligne, et insuffisance rénale).

Résultats

La cohorte finale a inclus 465 443 patients divisée en 3 groupes de traitement : olméstartan (25 591 patients, 5,5 %), autres ARAII (104 901 patients, 22,5 %) et IEC (334 951 patients, 72,0 %).

Au total, 23 hospitalisations avec un diagnostic de sortie de malabsorption intestinale non spécifiée ont été observées : 12 dans le groupe « autres ARAII », 10 dans le groupe « IEC » et 1 dans le groupe « olméstartan ». Les taux bruts d'incidence de malabsorption intestinale non spécifiée sur le total de patient-années (PA) ont été les suivants :

- groupe « autres ARAII » : 8,8 / 100 000 PA ;
- groupe « IEC » : 2,3 / 100 000 PA ;
- groupe « olméstartan » : 3,1 / 100 000 PA.

Le ratio des taux bruts d'hospitalisation pour malabsorption intestinale non spécifiée entre le groupe « olméstartan » et le groupe « autres ARAII » a été de 2,93 (IC95 % [0,35 ; 24,55]) et celui entre le groupe « olméstartan » et le groupe « IEC » a été de 0,76 (IC95 % [0,11 ; 5,13]).

Après ajustement pour l'âge, le sexe et la présence d'au moins une comorbidité identifiée comme ayant un intérêt (diabète, transplantation néoplasmes malins et insuffisance rénale), le ratio des taux d'hospitalisation pour malabsorption intestinale non spécifiée entre le groupe « olméstartan » et le groupe « autres ARAII » a été de 2,50 (IC95 % [1,21 ; 5,19]) et celui entre le groupe « olméstartan » et le groupe « IEC » a été de 0,78 (IC95 % [0,19 ; 3,19]).

En ce qui concerne le ratio des taux ajustés d'hospitalisation pour l'ensemble des malabsorptions intestinales (critère secondaire), il a été de 1,06 (IC95 % [0,58 ; 1,96]) entre le groupe « olméstartan » et le groupe « autres ARAII » et de 0,73 (IC95 % [0,37 ; 1,46]) entre le groupe « olméstartan » et le groupe « IEC ».

Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que la survenue d'une entéropathie iatrogène est relativement rare et pourrait être considérée comme un effet de classe des ARAII plutôt que comme un effet spécifique de l'olméstartan. Ils précisent néanmoins que cette étude est limitée par sa nature observationnelle et que d'autres études devraient être réalisées afin d'établir un réel lien de causalité entre les entéropathies et les ARAII, en prenant en compte notamment les caractéristiques des patients concernés, les durées d'exposition aux médicaments et les traitements concomitants associés.

→ Étude de You SC et al. 2019¹⁹

Méthodologie

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de la cohorte de la base nationale coréenne d'assurance maladie entre janvier 2005 et décembre 2012 afin de rechercher une éventuelle association entre l'olméstartan, les autres ARAII ou les IEC et la survenue d'entéropathies.

Les patients inclus avaient une prescription d'IEC, d'olméstartan, ou d'un autre ARAII entre janvier 2005 (date de mise à disposition de l'olméstartan en Corée) et décembre 2012. Seuls les patients ayant une période d'observation de plus d'un an avant l'initiation de ces traitements ont été inclus. N'étaient pas inclus les patients ayant débuté ou ayant une prescription d'IEC ou d'ARAII entre 2002 et 2004 et les patients ayant eu diagnostic de malabsorption intestinale avant l'initiation d'IEC ou d'ARAII.

19 You SC, Park H, Yoon D et al. Olmesartan is not associated with the risk of enteropathy: a Korean nationwide observational cohort study. Korean J Intern Med. 2019 Jan;34(1):90-98.

Le critère de jugement principal était le diagnostic et le traitement de malabsorption intestinale (classification coréenne des diagnostics 6 [KCD-6] basée sur la 10^e révision de la classification internationale des maladies [ICD-10]). Un modèle d'analyse de régression logistique multivariée a été utilisé pour analyser l'incidence de l'entéropathie en fonction du traitement après ajustement sur certaines comorbidités.

Résultats

Au total, 108 559 patients ont été inclus dans l'étude, soit une période totale d'observation de 1 263 601 patients-années (PA) incluant la période d'observation avant instauration du traitement. Les patients ont été regroupés en fonction de leur exposition au traitement :

- IEC : 8 487 patients (45,4 % de femmes) ;
- olmésartan : 23 610 patients (47,9 % de femmes) ;
- et ARAII : 76 462 patients (48,4 % de femmes).

Un diagnostic d'entéropathie pendant la période de traitement a été posé pour 31 patients. Les incidences dans les différents groupes ont été de :

- 0,73/1000 patients dans le groupe IEC,
- 0,24/1000 patients dans le groupe olmésartan
- et 0,37/1000 patients dans le groupe autres ARAII.

Les odd ratios (OR) bruts *versus* le groupe IEC ont été :

- OR = 0,26 (IC 95 % [0,08 ; 0,80] ; p = 0,020) dans le groupe olmésartan ;
- OR = 0,33 (IC95 % [0,10 ; 1,01] ; p = 0,07) dans le groupe des autres ARAII.

Après ajustement sur différents paramètres (âge, sexe, niveau de revenus, hypertension, dyslipidémie, insuffisance cardiaque, démence, diabète, maladies auto-immunes, insuffisance rénale chronique, transplantation d'organe, cancer), les odds ratios ont été les suivants comparativement au groupe IEC :

- OR = 0,33 (IC95 % [0,10 ; 1,09] ; p = 0,070) dans le groupe olmésartan ;
- OR = 0,34 (IC95 % [0,14 ; 0,83] ; p = 0,017) dans le groupe des autres ARAII.

Selon les auteurs, d'après les résultats de cette étude observationnelle, aucune preuve ne suggère que l'olmesartan soit associé à la survenue d'une malabsorption intestinale dans la population coréenne.

→ Étude de Uche-Anyia E. et al. 2018²⁰

Méthodologie

Cette étude rétrospective réalisée aux États-Unis à partir des données histologiques de biopsies duodénales de patients adultes avait pour objectif de déterminer si les variations régionales de prescription d'olmésartan étaient associées à la prévalence de l'atrophie villositaire. Les données histologiques de biopsies duodénales de patients de plus de 18 ans ont été analysées par un laboratoire d'anatomopathologie du 2 janvier 2008 au 30 avril 2015.

Le critère de jugement principal était la comparaison de la prévalence de l'atrophie villositaire dans chaque quartile de prescriptions d'olmésartan identifiées (test de Cochran–Armitage). L'étude avait une puissance de 80 % pour détecter une différence de prévalence de 0,11 % de l'atrophie villositaire entre le quartile le plus faible et le quartile le plus élevé.

20 Uche-Anyia EN, Green PHR, Genta RM et al. Regional Patterns of Olmesartan Prescription and the Prevalence of Duodenal Villous Atrophy Throughout the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;16(4):584-585.

Résultats

Parmi les 439 463 patients de la population totale de l'étude (âge médian de 54 ans et 67 % de femmes), 7 556 (1,72 %) avaient une atrophie villositaire.

La prévalence de l'atrophie villositaire du quartile le plus faible au quartile le plus élevé de prescriptions d'olmésartan par personne a été respectivement de : 1,69 %, 1,83 %, 1,66 % et 1,70 %. Si l'on considère le nombre de prescriptions par médecin, il a été observé une relation inverse entre l'augmentation des taux de prescriptions d'olmésartan et la prévalence de l'atrophie villositaire : 1,77 %, 1,75 %, 1,76 % et 1,61 %.

Chez les sujets de plus de 65 ans, la prévalence de l'atrophie villositaire du quartile le plus faible au quartile le plus élevé de prescriptions d'olmésartan par personne a été respectivement de : 1,50 %, 1,38 %, 1,48 % et 1,34 %. De plus, chez ces patients, la prévalence de l'atrophie villositaire du quartile le plus faible au quartile le plus élevé de prescriptions d'olmésartan par médecin a été respectivement de : 1,45 %, 1,40 %, 1,45 % et 1,40 %.

En conclusion, cette étude rétrospective n'a pas mis en évidence d'association entre les variations régionales de prescription d'olmésartan et la survenue d'une atrophie villositaire. Ainsi, les auteurs concluent que, bien qu'elle soit cliniquement significative à l'échelle individuelle, l'entéropathie sous olmésartan semble être une cause peu fréquente d'atrophie villositaire aux États-Unis.

→ Étude de Dong Y.H. et al. 2018²¹

Méthodologie

Cette étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de 5 bases de prescriptions nord-américaines entre 2002 et 2015 avait pour objectif d'évaluer si le traitement par olmésartan est associé à un taux plus élevé d'entéropathies comparativement aux autres ARAII.

Les patients inclus avaient débuté un traitement en monothérapie ou en association par olmésartan ou un autre ARAII (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan, valsartan ou azilsartan). Le début du traitement était défini comme la 1^{ère} prescription d'ARAII pendant la période de l'étude et sans délivrance d'ARAII dans les 180 jours précédents.

Le critère de jugement principal était le diagnostic de maladie cœliaque (selon la classification internationale des maladies, *ICD : International Classification of Diseases*). Les critères de jugement secondaires concernaient l'identification des cas de malabsorption, les diagnostics concomitants de diarrhée et de perte de poids survenant dans un délai d'un mois et les cas d'entéropathies non infectieuses.

Un modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer les risques de survenue d'événements liés à une entéropathie (incluant la maladie cœliaque, la malabsorption, les diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids, l'entéropathie non infectieuse) et pour comparer le groupe de patients débutant un traitement par l'olmésartan à celui des patients débutant un traitement par un autre ARAII après application d'un score de propension.

Résultats

Au total, 1 928 469 patients éligibles ont été identifiés dans les 5 bases de données : 350 790 pour l'olmésartan (18 %) et 1 577 679 pour les autres ARAII (82 %). Parmi les patients débutant un traitement par d'autres ARAII : la molécule la plus prescrite a été le valsartan (n = 679 039), puis le losartan (n = 543 797), l'irbésartan (n = 171 239) et le telmisartan (n = 123 089). Après appariement sur le score de propension, un total de 1 854 992 patients de l'étude (350 430 pour le groupe olmésartan et 1 504

21 Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN et al. Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):792-800.

562 pour le groupe des autres ARAII), soit 96 % de la cohorte totale, a été inclus dans l'analyse (âge moyen de 55 ans, 58 % de femmes).

Pour une durée moyenne de suivi de 282 jours d'exposition aux traitements par ARAII, il a été observé :

- 1 227 cas de maladie cœliaque (taux d'incidence brut = 0,82 pour 1 000 patients-années),
- 2 102 cas de malabsorption (taux d'incidence brut = 1,41 pour 1 000 patients-années),
- 2 467 cas de diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids (taux d'incidence brut = 1,66 pour 1 000 patients-années),
- et 42 440 cas d'entéropathie non infectieuse (taux d'incidence brut = 29,20 pour 1 000 patients-années).

Avant appariement, les rapports de risque (hazard ratio [HR]) comparant l'olmésartan aux autres ARAII ont été les suivants pour les différents événements :

- maladie cœliaque : HR = 1,21 (IC95 % [1,05 ; 1,39]) ;
- malabsorption : HR = 0,90 (IC95 % [0,80 ; 1,01]) ;
- diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids : HR = 1,09 (IC95 % [0,98 ; 1,20]) ;
- entéropathie non infectieuse : HR = 0,92 (IC95 % [0,61 ; 0,95]).

Après appariement sur le score de propension, les rapports de risque (hazard ratio [HR]) comparant l'olmésartan aux autres ARAII ont été les suivants pour les différents événements :

- maladie cœliaque : HR = 1,21 (IC95 % [1,05 ; 1,40]) ;
- malabsorption : HR = 1,00 (IC95 % [0,88 ; 1,13]) ;
- diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids : HR = 1,22 (IC95 % [1,10 ; 1,36]) ;
- entéropathie non infectieuse : HR = 1,04 (IC95 % [1,01 ; 1,07]).

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent un taux plus élevé d'événements liée à une entéropathie (maladie cœliaque, diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids, entéropathie non infectieuse) parmi les patients débutant un traitement par l'olmésartan comparativement aux patients débutant un traitement par d'autres ARAII, bien que les taux absolus soient bas. En revanche, le diagnostic de malabsorption n'apparaissait pas différent entre les 2 groupes de patients.

Les auteurs de cette étude précisent que les cliniciens devraient considérer l'olmésartan comme une cause potentielle d'entéropathie et devraient envisager d'autres ARAII comme alternatives pour les patients en attendant que des données complémentaires soient disponibles, nécessitant notamment la mise en place d'étude prospectives permettant d'évaluer de manière exhaustive ce problème de sécurité.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ALTEIS (olmésartan) (version 3.0 du 04/04/2016) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques – Hyperkaliémie – Hypotension – Toxicité fœtale – Entéropathie
Risques importants potentiels	– Dysfonctionnement rénal comme conséquence du double blocage du système rénine-angiotensine aldostérone – Insuffisance hépatique – Insuffisance rénale

	– Augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients souffrant de diabète de type II – Interaction avec le lithium – Tératogénicité au cours du premier trimestre de la grossesse – Rhabdomyolyse
Informations manquantes	– Exposition chez les enfants et les adolescents – Exposition au cours de l'allaitement – Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou ayant subi une transplantation rénale

8.3.4 Données issues des PSUR

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance de l'olmésartan incluses dans les 2 derniers rapports de sécurité soumis aux autorités :

- le PSUR couvrant la période du 25 octobre 2011 au 24 octobre 2016 ;
- le PBRER/PSUR couvrant la période du 25 octobre 2016 au 24 octobre 2021.

Données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 25 octobre 2011 au 24 octobre 2016

Durant cette période, l'exposition dans le monde a été estimée à 5 206 289 patients (dont en France : 95 037 patients pour le dosage à 10 mg, 181 920 patients pour le dosage à 20 mg et 65 922 patients pour le dosage à 40 mg).

Un total de 24 177 EI (correspondant à 7 335 effets indésirables graves [EIG] et 16 842 effets indésirables non graves) a été notifiés de façon spontanée avec l'olmésartan. Les événements les plus fréquemment rapportés concernaient les classes de système-organe suivantes :

- affections gastro-intestinales (23,9 %) ;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (12,2 %) ;
- affections du système nerveux (10,5 %) ;
- investigations (8,6 %) ;
- affections de la peau et du tissu sous-cutané (6,1 %).

En Europe, la plus récente réévaluation du rapport bénéfice/risque global de l'olmésartan incluant le risque d'entéropathie a été réalisée en décembre 2015 dans le cadre de la procédure de renouvellement européen de l'association olmésartan / hydrochlorothiazide (40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg). Il n'y a pas eu de modification de la décision concernant le rapport bénéfice/risque de l'olmésartan et ses associations au cours de cette procédure de renouvellement. Le texte de l'information de l'association olmésartan / hydrochlorothiazide a été approuvé avec l'inclusion des mentions concernant les entéropathies.

Par ailleurs, durant cette période, les données suggérant que l'olmésartan à forte dose peut augmenter le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (fondés sur résultats des études ROADMAP²² et ORIENT²³) ont été inclus dans le RCP des spécialités à base d'olmésartan aux États-Unis et dans l'Union européenne.

22 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;364:907–91.

23 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

Données de tolérance issues du dernier PBRER/PSUR couvrant la période du 25 octobre 2016 au 24 octobre 2021

Durant cette période, l'exposition à l'olmésartan dans le monde a été estimée à 13 104 494 000 patients-années (dont en France : 6 255 patients pour le dosage à 10 mg, 8 829 patients pour le dosage à 20 mg et 3 393 patients pour le dosage à 40 mg).

Un total de 31 743 EI (correspondant à 11 275 effets indésirables graves [EIG] et 20 468 effets indésirables non graves) a été notifiés de façon spontanée avec l'olmésartan.

En ce qui concerne les entéropathies, un total de 6 243 cas a été notifié de manière spontanée durant cette période dont 3 403 EIG (51,3 %) et 6 cas de décès. La durée médiane de survenue de l'entéropathie sous olmésartan était de 405 jours.

Ces données de tolérance n'ont pas entraîné de modification du rapport bénéfice/risque de l'olmésartan.

8.3.5 Données issues du RCP

Il est à noter que le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a récemment identifié un signal de pharmacovigilance concernant des hépatites auto-immunes rapportées avec l'olmésartan²⁴. Ces hépatites auto-immunes sont survenues quelques mois à plusieurs années après le début du traitement par olmésartan et l'évolution a été favorable à l'arrêt du médicament. Fin 2021, le PRAC a recommandé l'ajout de cet effet indésirable dans les informations officielles des spécialités contenant de l'olmésartan.

Extrait du RCP ALTEIS (olmésartan) - ANSM - Mis à jour le : 05/04/2022 :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par ALTEIS 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).

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.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables observés sous ALTEIS dans les essais cliniques, les études de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché et les notifications spontanées sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$).

24 EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November-2 December 2021 PRAC meeting. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycémie	Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent
	Hyperkaliémie	Rare
Affections du système nerveux	Étourdissements	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Peu fréquent
Affections cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastro-entérite	Fréquent
	Diarrhées	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent
	Entéropathie (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite auto-immune*	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème	Peu fréquent
	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Angioœdème	Rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthrite	Fréquent
	Douleurs dorsales	Fréquent
	Douleurs osseuses	Fréquent
	Myalgies	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Rare

	Insuffisance rénale	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs	Fréquent
	Douleurs thoraciques	Fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent
	Syndrome grippal	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
	Œdème de la face	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent
	Léthargie	Rare
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Fréquent
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
	Hypercréatininémie	Rare

* Des cas d'hépatite auto-immune avec un temps de latence de quelques mois à plusieurs années, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été signalés après la mise sur le marché de l'olmésartan.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des associations comportant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. »

8.3.6 Autres informations

Le laboratoire a également fourni des données relatives à des cas d'entéropathies survenues avec d'autres ARAII que l'olmésartan. Il s'agit de données issues d'un article publié en 2019²⁵ qui fait la synthèse de cas d'entéropathies sous ARAII rapportés dans la littérature : 3 cas ont été décrits sous telmisartan^{26,27,28}, 4 cas sous irbésartan^{27,29,30}, 3 cas sous valsartan^{27,31}, 2 cas sous losartan^{32,33} et 1

25 Wenzel RR, Datz C. Association of sprue-like enteropathy and angiotensin receptor-1 antagonists. Wien Klin Wochenschr. 2019 Oct;131(19-20):493-501.

26Cyrany J, Vasatko T, Machac J et al. Letter: telmisartan-associated enteropathy - is there any class effect? Aliment Pharmacol Ther. 2014 Sep;40(5):569-70.

27 Zanelli M, Negro A, Santi R et al. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):471-473.

28 Negro A, De Marco L, Cesario et al. A Case of Moderate Sprue-Like Enteropathy Associated With Telmisartan. J Clin Med Res. 2017 Dec;9(12):1022-1025.

29Cammarota G et al. Letter: telmisartan associated enteropathy - is there any class effect? Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Sep;40(5):570.

30 Marthey L et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Nov;40(9):1103-9. doi: 10.1111/apt.12937. Epub 2014 Sep 9.

31Herman ML, Rubio-Tapia, MD, Joseph A et al. A Case of Severe Sprue-Like Enteropathy Associated With Valsartan. ACG Case Rep J. 2015 Jan 16;2(2):92-4.

32 Negro A, Rossi GM, Santi R et al. A Case of Severe Sprue-like Enteropathy Associated With Losartan. J Clin Gastroenterol. 2015 Oct;49(9):794.

33 Van Gils T, Robijn RJ, Bouma G et al. A Pitfall in Suspected (refractory) Celiac Disease: Losartan-Induced Enteropathy. Am J Gastroenterol. 2017 Nov;112(11):1754-1755.

cas sous éprosartan³⁴. À cette synthèse, s'ajoute un cas sous telmisartan publié par Mandavdhare et al.³⁵.

8.4 Données d'utilisation

Les données d'utilisation d'ALTEIS (olmésartan) ont été fournies par le laboratoire et sont issues du panel GERSDATA. Elles recensent sur 12 mois en cumul mobil annuel (CMA septembre 2020) :

- 2 544 prescriptions d'ALTEIS 10 mg, comprimés pelliculés ;
- 124 prescriptions d'ALTEIS 20 mg, comprimés pelliculés ;
- 51 prescriptions d'ALTEIS 40 mg, comprimés pelliculés.

8.5 Résumé & discussion

Dans son avis du 29 avril 2015³⁶, la Commission a octroyé à ALTEIS (olmésartan) un SMR insuffisant dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dans le cadre d'une réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'olmésartan. Cette réévaluation, en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé ainsi qu'à une autosaisine de la Commission, faisait suite à la publication d'une étude américaine³⁷ en 2012 et à la publication par la FDA (*Food and Drug Administration*) 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 ».

La Commission avait ainsi estimé que, compte tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction des chiffres tensionnels, de l'absence de démonstration d'un effet de ce sartan en termes de morbi-mortalité et de l'augmentation du risque documenté d'entéropathies très rares mais graves, l'utilisation de l'olmésartan pouvait représenter un désavantage pour les patients par rapport à la prescription des autres sartans disponibles.

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du SMR d'ALTEIS (olmésartan) reposent sur 2 méta-analyses issues d'une recherche bibliographique :

- la méta-analyse de Paz MA et al.³⁸ dont l'objectif était d'évaluer la réduction de la pression artérielle attribuée à différents traitements antihypertenseurs en monothérapie ou en association (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, IEC ou ARA II) et d'identifier des caractéristiques cliniques ou phénotypiques associées à cette baisse ;
- la méta-analyse de Redon J et al.³⁹ qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan en monothérapie par rapport à d'autres traitements antihypertenseurs en termes de réduction de la PAS et PAD chez des patients hypertendus âgés de 60 à 79 ans, incluant des patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale légère.

34 Maier H, Hehemann K, Vieth M. Celiac disease-like enteropathy due to antihypertensive therapy with the angiotensin-II receptor type 1 inhibitor eprosartan. *Cesk Patol.* 2015;51(2):87-8.

35 Mandavdhare HS, Sharma V, Prasad KK et al. Telmisartan-induced sprue-like enteropathy: a case report and a review of patients using non-olmesartan angiotensin receptor blockers. *Intest Res.* 2017 Jul;15(3):419-421.

36 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 29 avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036419/fr/alteis-olmesartan

37 Rubio-Tapia A. and al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:7.

38 Paz M.A. et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine.* 2016; 95 (30)

39 Redon J et al. Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *Journal of Clinical Hypertension.* 2018; 20 (2) : 356-365.

Le laboratoire a également fourni une revue actualisée des données de tolérance de l'olmésartan ainsi que les résultats de 5 études observationnelles réalisées à partir de bases de données de santé évaluant le risque de survenue d'entéropathies sous olmésartan.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Depuis le précédent avis, le laboratoire n'a pas présenté de résultats d'une nouvelle étude clinique relative à l'évaluation de l'efficacité de l'olmésartan.

Les méta-analyses (Paz MA *et al.*⁴⁰ et Redon J *et al.*⁴¹) fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation présentent des limites méthodologiques (hétérogénéité des doses, des associations d'anti-hypertenseurs et des schémas des études incluses) qui ne permettent pas de quantifier de manière robuste l'effet de l'olmésartan. Par ailleurs, les données des études incluses dans ces méta-analyses relatives à l'évaluation de l'efficacité de l'olmésartan en monothérapie ont déjà été prises en compte dans les précédents avis de la Commission relatifs à ALTEIS (olmésartan)^{42,43}. **Ainsi, ces résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission concernant l'efficacité de l'olmésartan.**

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont mentionnées dans le présent avis.

→ Tolérance

Dans le cadre de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats des 5 études observationnelles rétrospectives suivantes réalisées à partir de bases de données de santé évaluant le risque de survenue d'entéropathies sous olmésartan :

- l'étude de Bortoli N. *et al.* 2017⁴⁴ : cette étude observationnelle rétrospective réalisée à partir des données des bases « *IMS Health Longitudinal Patient Database* » en Italie et « *IMS Disease Analyzer* » en Allemagne a inclus un très faible échantillon de patients traités par olmésartan (283 patients inclus au total dont 7,8 % sous olmésartan) et ne permet pas d'identifier une éventuelle association entre le diagnostic de malabsorption intestinale non spécifié et la prise d'olmésartan ;
- l'étude de Malfertheiner P. *et al.* 2018⁴⁵ : les résultats de cette étude observationnelle rétrospective réalisée à partir de données longitudinales de 5 centres médicaux en Italie et d'une base de données de prescription allemande suggèrent, selon les auteurs, que la survenue d'une entéropathie iatrogène est relativement rare et pourrait être considérée comme un effet de classe des ARAII plutôt que comme un effet spécifique de l'olmésartan. Les auteurs précisent néanmoins que cette étude est limitée par sa nature observationnelle et que d'autres études devraient être réalisées afin d'établir un réel lien de causalité entre les entéropathies et les

40 Paz M.A. *et al.* Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine*. 2016; 95 (30)

41 Redon J *et al.* Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018; 20 (2) : 356-365.

42 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 25 février 2004. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_399955/fr/alteis-olmesartan-medoxomil.

43 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ALTEIS (olmésartan) en date du 29 avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036419/fr/alteis-olmesartan

44 De Bortoli N, Ripellino C, Cataldo N *et al.* Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Nov;16(11):1221-1225.

45 Malfertheiner P, Ripellino C, Cataldo N. Severe intestinal malabsorption associated with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker treatment. An observational cohort study in Germany and Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jun;27(6):581-586.

ARAI, en prenant en compte notamment les caractéristiques des patients concernés, les durées d'exposition aux médicaments et les traitements concomitants associés ;

- l'étude de You SC *et al.* 2019⁴⁶ : d'après les résultats de cette étude observationnelle rétrospective réalisée à partir de la cohorte de la base nationale coréenne d'assurance maladie, aucune preuve ne suggère que l'olmesartan soit associé à la survenue d'une malabsorption intestinale dans la population coréenne ;
- l'étude de Uche-Anyia E. *et al.* 2018⁴⁷ : cette étude observationnelle rétrospective réalisée aux États-Unis à partir des données histologiques de biopsies duodénales de patients adultes n'a pas mis en évidence d'association entre les variations régionales de prescription d'olmesartan et la survenue d'une atrophie villositaire. Les auteurs concluent que, bien que cliniquement significative à l'échelle individuelle, l'entéropathie sous olmesartan semble être une cause peu fréquente d'atrophie villositaire aux États-Unis ;
- l'étude de Dong Y.H. *et al.* 2018⁴⁸ : les résultats de cette étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de 5 bases de prescriptions nord-américaines suggèrent un taux plus élevé d'événements liée à une entéropathie (maladie cœliaque, diagnostics concomitants de diarrhée et perte de poids, entéropathie non infectieuse) parmi les patients débutant un traitement par l'olmesartan comparativement aux patients débutant un traitement par d'autres ARAII, bien que le nombre d'événements soit bas. En revanche, le diagnostic de malabsorption n'apparaissait pas différent entre les 2 groupes de patients. Les auteurs de cette étude précisent que les cliniciens devraient considérer l'olmesartan comme une cause potentielle d'entéropathie et devraient envisager d'autres ARAII comme alternatives pour les patients en attendant que des données complémentaires soient disponibles, nécessitant notamment la mise en place d'étude prospectives permettant d'évaluer de manière exhaustive ce problème de sécurité.

Par ailleurs, la revue actualisée des données de pharmacovigilance d'ALTEIS (olmesartan) fournies par le laboratoire précisent que le risque d'entéropathie a été inclus dans les informations officielles des spécialités à base d'olmesartan. Il n'y a néanmoins pas eu de modification de la décision concernant le rapport bénéfice/risque de l'olmesartan et ses associations qui est toujours considéré comme favorable.

Il faut toutefois noter que le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a récemment identifié un signal de pharmacovigilance concernant des hépatites auto-immunes rapportées avec l'olmesartan⁴⁹. Ces hépatites auto-immunes sont survenues quelques mois à plusieurs années après le début du traitement par olmesartan et l'évolution a été favorable à l'arrêt du médicament. Fin 2021, le PRAC a recommandé l'ajout de cet effet indésirable dans les informations officielles des spécialités contenant de l'olmesartan.

→ Discussion

Les nouvelles données d'efficacité 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'olmesartan. À ce jour, l'efficacité de l'olmesartan a été

46 You SC, Park H, Yoon D *et al.* Olmesartan is not associated with the risk of enteropathy: a Korean nationwide observational cohort study. *Korean J Intern Med.* 2019 Jan;34(1):90-98.

47 Uche-Anyia EN, Green PHR, Genta RM *et al.* Regional Patterns of Olmesartan Prescription and the Prevalence of Duodenal Villous Atrophy Throughout the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;16(4):584-585.

48 Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN *et al.* Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):792-800.

49 EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November-2 December 2021 PRAC meeting. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf

démontrée en termes de réductions des chiffres tensionnels (critère de jugement intermédiaire).

Malgré la commercialisation depuis plusieurs dizaines d'années de spécialités à base d'olmésartan, il est rappelé qu'il n'existe pas toujours pas de données de morbi-mortalité cardiovasculaire.

En ce qui concerne la tolérance, 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 des études observationnelles rétrospectives réalisées à partir de bases de données de santé fournies dans le cadre de cette réévaluation ne permettent pas de lever le doute sur le risque d'entéropathie grave sous olmésartan même si un effet de classe des ARAl est suggéré par certaines études. Ces études ont notamment un recul limité (suivi rétrospectif de 1 an en moyenne) sur les entéropathies qui sont des effets indésirables tardifs qui apparaissent après une durée médiane de 405 jours selon le dernier PSUR/PBRER de l'olmésartan. Les auteurs de ces études soulignent ainsi que des données complémentaires via notamment la réalisation d'études prospectives évaluant ce risque d'entéropathie sous olmésartan et autres ARAl sont nécessaires afin d'évaluer de manière exhaustive ce problème de sécurité.

De plus, un récent signal de pharmacovigilance concernant des hépatites auto-immunes rapportées avec l'olmésartan a été identifié par le PRAC, l'utilisation de l'olmésartan peut ainsi représenter un désavantage pour les patients par rapport à la prescription des autres sartans disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'ALTEIS (olmésartan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, l'absence de données robustes ne permet pas de lever le doute sur le risque de survenue d'entéropathies rares mais graves avec l'olmésartan.

En conséquence, ALTEIS (olmésartan) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Les dernières recommandations de la HAS / SFHTA de 2016⁵⁰ préconisent comme objectif cible à 6 mois une PA systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et une PA diastolique < 90 mmHg au cabinet médical, confirmées par des mesures au domicile (PA diurne en automesure tensionnelle (AMT) ou en mesure ambulatoire (MAPA) < 135/85 mmHg), y compris chez les diabétiques et chez les patients avec une maladie rénale. Chez le sujet âgé de 80 ans ou plus, il est recommandé d'obtenir une PA systolique < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique (PAS diurne en AMT ou en MAPA < 145 mmHg).

D'après ces recommandations nationales⁵⁰, la prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement

50 HAS/SFHTA - HAS. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel. Un traitement médicamenteux est débuté d'emblée :

- en cas d'HTA de grade 2,
- en cas d'HTA de grade 1 chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé (soit chez ceux ayant, en plus de l'HTA, une atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une maladie associée aggravant le risque cardio-vasculaire [RCV] -diabète, insuffisance rénale chronique- et/ou une estimation du RCV global > 20 % à 10 ans).

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie et la sévérité de l'hypertension artérielle et selon les comorbidités du patient. Il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par un diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral ; ils restent néanmoins un traitement de 1^{ère} intention en prévention secondaire chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque. En cas d'échec d'une monothérapie au bout de 1 mois, il est recommandé d'instaurer une bithérapie préférentiellement fixe (association de 2 classes parmi : IEC ou ARAII, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique). Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un IEC ou ARAII, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à doses optimales. Enfin, si les cibles tensionnelles ne sont pas atteintes à 6 mois avec une trithérapie, un avis spécialisé est recommandé.

Les recommandations de l'ESC/ESH 2018⁵¹ préconisent dans les cas sévères (HTA de grade 2/3) un traitement d'emblée par une bithérapie. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint par une bithérapie à doses maximales, une trithérapie doit être envisagée.

La Commission rappelle que les seuils définissant les grades de l'HTA sont consensuels mais n'ont pas été fondés sur des données probantes.

Place d'ALTEIS (olmésartan) dans la stratégie thérapeutique :

L'olmésartan est l'un des 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,
- de l'absence de démonstration d'efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire,
- du risque d'entéropathies très rares mais graves qui semble plus fréquent avec l'olmésartan qu'avec les autres sartans,

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

En conséquence, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ALTEIS (olmésartan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients hypertendus.

51 Mancia G, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018.

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- Les spécialités ALTEIS (olmésartan) entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications de l'hypertension artérielle.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques au sein des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ainsi que 4 autres classes d'antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques et bêtabloquants).
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALTEIS (olmésartan) est mal établi.

L'efficacité de l'olmésartan a été démontrée à ce jour uniquement en termes de réduction importante des chiffres tensionnels (critère de jugement intermédiaire) mais pas sur des critères de morbi-mortalité. 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) qui, pour la majorité, ont démontré un bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité.

Le profil de tolérance de l'olmésartan est différent des autres sartans disponibles : la fréquence de survenue d'entéropathies rares mais graves semble plus importante avec l'olmésartan qu'avec les autres sartans.

Ainsi, compte-tenu :

- de la seule démonstration de son efficacité sur la réduction des chiffres tensionnels,
- de l'absence de démonstration d'efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire,
- du risque d'entéropathies très rares mais graves qui semble plus fréquent avec l'olmésartan qu'avec les autres sartans,

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

ALTEIS (olmésartan) n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'hypertension artérielle et de sa prévalence élevée,
- du besoin médical couvert par les différentes classes d'anti-hypertenseurs disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie et de l'absence de données robustes permettant de lever le doute sur le risque de survenue d'entéropathies sous olmésartan,
 - l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins,

ALTEIS (olmésartan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que les données supplémentaires versées au dossier ne sont pas de nature à modifier la conclusion de la dernière

évaluation et que le service médical rendu par ALTEIS (olmésartan) reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

10.3 Population cible

Sans objet.

11. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 novembre 2020. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ALTEIS 10 mg, comprimé pelliculé – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 372 066 3 1) – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 372 069 2 1) ALTEIS 20 mg, comprimé pelliculé – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 372 070 0 3) – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 372 072 3 2) ALTEIS 40 mg, comprimé pelliculé – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 372 074 6 1) – plaquettes polyamide aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 372 076 9 0)
Demandeur	MENARINI FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 29/10/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle, état membre de référence : Allemagne) Date des rectificatifs et teneur : – 23/06/2015, modifications du RCP section 5.1 : Ajout des résultats issus des études ONTARGET et VA NEPHRON-D évaluant l'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARAI chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 ; Ajout des résultats issus de l'étude ALTITUDE évaluant 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 ; – 11/07/2016, modifications du RCP sections 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2 : ALTEIS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an Ajout des résultats issus d'une étude de tolérance effectuée chez des patients hypertendus âgés de 1 à 17 ans ; Ajout des résultats issus d'une étude évaluant les effets antihypertenseurs de l'olmésartan chez des patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans ; Pharmacocinétique de l'olmésartan dans la population pédiatrique hypertendue âgée de 1 à 16 ans ; – 08/06/2017, modifications du RCP sections 4.1, 4.2, 4.5, 5.1 et 8 : Précisions dans l'indication sur l'âge des enfants et adolescent hypertendus pouvant être traités par olmésartan ; Posologie recommandée chez les enfants et adolescent âgés de 6 à 18 ans
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	C09CA08

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire.

ALTEIS 10 mg, 20 mg et 40 mg, 18 janvier 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr