

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE – AVIS du 29 mars 2006 et du 07 novembre 2007 – **ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés, B/30, code CIP : 372 219-4 ; B/50, code CIP : 567 673-6 ; B/90, code CIP : 372 220-2 ; ALTEISDUO 20 mg/25 mg, comprimés pelliculés B/30, code CIP : 372 221-9 ; B/50, code CIP : 567 674-2 ; B/90, code CIP : 372 222-5 – A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL - olmésartan médoxomil / hydrochlorothiazide - Liste I - Date de l'AMM : 08 février 2006 – Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/30 et 90). Inscription Collectivités (B/50) 1.**

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT 1.1. Principe actif olmésartan médoxomil / hydrochlorothiazide. **1.2. Indication** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul. **1.3. Posologie** Adultes ALTEISDUO ne doit pas être utilisé en traitement de première intention mais doit être utilisé chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil seul. ALTEISDUO sera administré en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas. Le passage d'une monothérapie par 20 mg d'olmésartan médoxomil à cette association fixe peut être envisagée en fonction de la situation clinique, en tenant compte du fait que l'action antihypertensive de l'olmésartan médoxomil atteint son maximum après 8 semaines de traitement environ (voir rubrique 5.1). L'adaptation progressive des doses de chaque composant pris individuellement est recommandée : ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil en monothérapie à la dose optimale de 20 mg, ALTEISDUO 20 mg/25 mg peut être administré chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg. Une dose maximale journalière de 20 mg d'olmésartan médoxomil en association à 25 mg d'hydrochlorothiazide ne doit pas être dépassée. Sujets âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Insuffisance rénale En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée. ALTEISDUO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3.) Insuffisance hépatique En cas d'insuffisance hépatique, l'utilisation de ALTEISDUO n'est pas recommandée : l'expérience de l'utilisation de l'olmésartan étant limitée chez ces patients. Enfants et adolescents La sécurité d'emploi et l'efficacité de ALTEISDUO chez l'enfant n'ayant pas été établies, l'utilisation chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée. **2. MEDICAMENTS COMPARABLES 2.1. Classement ATC C** : Système cardio-vasculaire. 09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine. D : Antagonistes de l'angiotensine II en association. A : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques. 08 : Olmésartan médoxomil et diurétiques **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique 2.2.1 Médicaments de comparaison** : En dehors de la prise séparée de 20 mg/j d'olmésartan et d'hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg, ce sont les associations fixes antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) / hydrochlorothiazide. *Hydrochlorothiazide 12,5 mg associé à* : Candésartan cilexetil (8 mg, 16mg) : COKENZEN / HYTACAND, Irbésartan (150 mg, 300 mg) : COAPROVEL, Losartan (50 mg) : HYZAAR, Valsartan (80 mg, 160 mg) : COTAREG / NISISCO, Telmisartan (40 mg, 80 mg) : MICARDISPLUS / PRITORPLUS. *Hydrochlorothiazide 25 mg associé à* : losartan (100 mg) : FORTZAAR, Valsartan (160 mg) : COTAREG / NISISCO. **2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique** : L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES 3.1. Efficacité** : Cinq études randomisées ont été versées au dossier : trois versus placebo (866-318, SE-866 CMB/02 et SE-866 CMB/03), deux versus comparateur actif (association fixe losartan/hydrochlorothiazide (HCTZ), étude SE-866-CMB/04 et prise séparée d'aténolol et d'hydrochlorothiazide, étude SE-866/17). Etude SE-866-CMB/04 Objectif : évaluer la supériorité de l'association fixe olmésartan médoxomil 20 mg/HCTZ 12,5 mg comparée à l'association fixe losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg en termes de baisse de pression artérielle diastolique (PAD) après 12 semaines de traitement, chez des patients hypertendus modérés à sévères. Méthodologie : - étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et groupes parallèles - critères d'inclusion : hommes et femmes de plus de 18 ans, PAD moyenne assise comprise entre 100 et 120 mm Hg et PAS moyenne assise supérieure ou égale à 160 mm Hg - critère principal de jugement : évolution de la PAD moyenne résiduelle en position assise après 12 semaines de traitement. Résultats en intention de traiter : Variation PAD à 12 semaines : sous olmésartan 20 mg/HCTZ 12,5 mg (n=308) : -17,6 mm Hg (7,99), sous losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg (n=305) : - 16,5 mm Hg (7,67), Comparaison intergroupe : 1,11 mm Hg (0,62), NS. Cette étude ne montre pas de différence statistiquement significative entre la PAD moyenne mesurées entre les deux groupes. Etude SE-866/17¹ Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan (n=164) par rapport à l'aténolol (n=164) en association avec de l'HCTZ 25 mg, dans l'hypertension artérielle modérée à sévère. Méthodologie : - étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle - critères d'inclusion : PAD comprise entre 100 et 120 mm Hg sous HCTZ 25 mg - caractéristiques des patients à l'inclusion : 157 hommes et 171 femmes âgés de 19 à 91 ans – En l'absence de réponse adéquate au traitement par olmésartan 10 mg ou aténolol 50 mg, les posologies étaient doublées à la 4^{ème} semaine (l'association à l'HCTZ 25 mg a été maintenue tout au long de l'étude) - critère principal de jugement : variation de la PAD assise à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état basal. Les traitements étaient considérés comme non-inférieurs si la différence observée était inférieure à 3,5 mmHg. *NB : il est important de noter que les guidelines européens considèrent que la non-infériorité est définie par une différence maximum de 2 mmHg.* Résultats : Variation PAD : sous olmésartan + HCTZ 25 mg (n=160) : -17,3 mm Hg, sous aténolol + HCTZ 25 mg (n=156) : - 17,2 mm Hg, sous Delta (95% IC) : -1,38, 1,23 mm Hg, *Patients sous posologie doublée* : sous olmésartan + HCTZ 25 mg (n=160) : -26,2%, sous aténolol + HCTZ 25 mg (n=156) : 28,1%. L'analyse montre que l'olmésartan associé à l'HCTZ 25 mg est non-inférieur à l'aténolol associé à l'HCTZ 25 mg. La posologie a été doublée à la 4^{ème} semaine chez 26,2% des patients du

groupe olméstartan (20 mg/j) contre 28,1% dans le groupe atémolol (100 mg/j). Ces résultats montrent qu'aux posologies étudiées, l'olméstartan a diminué la PAD de manière comparable à l'atémolol lorsqu'ils sont associés à l'HCTZ 25 mg et confirment l'efficacité de l'olméstartan chez les patients insuffisamment contrôlés par HCTZ 25 mg.

3.2. Effets indésirables Dans l'étude SE-866-CMB/04, 38,4% des patients ont présenté des effets indésirables. L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes olméstartan/HCTZ et losartan/HCTZ. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des vertiges (5,4% versus 3,5%), des céphalées (2,9% versus 3,8%), des dorsalgies (1,6% versus 3,2%), des syndromes pseudo-grippaux (1,6% versus 1,9%) et de la fatigue (1,3% versus 1,9%). Dans l'étude SE-866/17, l'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes olméstartan et atémolol (35,4% versus 36,6%). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des dorsalgies, des bronchites et des syndromes pseudo-grippaux. Selon le RCP, au cours d'études cliniques incluant 1155 patients traités par l'association olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide aux dosages de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg/25 mg et 466 patients sous placebo pendant une durée allant jusqu'à 21 mois, la fréquence totale des événements indésirables retrouvés pour cette association a été comparable à celle du placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : sensations vertigineuses, fatigue.

3.3. Conclusion L'association fixe olméstartan 20 mg/HCTZ 12,5 mg n'a pas montré d'effet statistiquement supérieur à l'association losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg sur la réduction de la PAD à 12 semaines. L'olméstartan en association avec l'HCTZ 25 mg a montré une efficacité non-inférieure à l'atémolol en association avec l'HCTZ 25 mg chez les patients insuffisamment contrôlés par HCTZ 25 mg seul. L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes olméstartan/HCTZ et les groupes comparateurs (losartan/HCTZ et atémolol plus HCTZ).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu : L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité / effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité. Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olméstartan médoxomil seul. Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques ou autres antagonistes du système rénine-angiotensine). Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu : La spécialité ALTEISDUO, association fixe d'olméstartan 20 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments. ALTEISDUO est un médicament de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrit chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olméstartan médoxomil seul. L'intérêt de cette association fixe dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des deux médicaments n'est pas établi. Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

4.4. Population cible La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001). Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension. Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus. A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que : - 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus - 31% des patients sont traités par bêtabloquants, 27% par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (seuls ou en association), 26% par antagonistes calciques. On ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés par olméstartan médoxomil seul et susceptible de recevoir une association fixe. La population cible d'ALTEISDUO n'est pas calculable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30, B/50 et B/90), dans l'indication et les posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.

1 Ball et al., « Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olméstartan médoxomil versus antihypertensives », *J. Hypertens Suppl.* 2001 Jun ; 19(1) ; S49-56