

**Extraits des Avis de la HAS concernant
Altéis®, Altéisduo®, Axeler®, Olmététec®, CoOlmététec®, Sévikar®**

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036425/fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 avril 2015

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

Motif de l'examen	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 auto-saisine et suite à une saisine de la DGS en application des articles R 163-21 et R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale
-------------------	--

08.4 Résumé & discussion

Efficacité

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

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

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

A 12 semaines :

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

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

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

Les principaux résultats d'efficacité ont montré une réduction de la PAS plus importante avec olméstartan versus losartan (différence de réduction moyenne de 3,19 mmHg, p=0,02, I²=88%), et versus valsartan (différence de réduction moyenne de 1,72 mmHg, p=0,02).

La réduction de la PAD a été plus importante avec olméstartan versus losartan (différence de réduction moyenne de 1,61 mmHg, p=0,002, I²=67%). Compte-tenu de l'hétérogénéité importante, ces résultats ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire.

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

Tolérance

Plusieurs études^{1,18,20}, dont certaines reprises dans le compte rendu du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014⁵, ont notifié des cas d'entéropathies sévères sous olméstartan se traduisant par une diarrhée chronique avec perte de poids, vomissements, et parfois une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle et une hypokaliémie, pouvant entraîner une hospitalisation prolongée. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après le début du traitement et une récurrence des symptômes a été observée lors de la réintroduction de l'olméstartan.

L'enquête officielle de pharmacovigilance diligentée par l'ANSM a montré que les 84 cas notifiés en France sont semblables à ceux décrits dans la littérature. Il y a plusieurs cas (n=19, 22,6%) avec réadministration positive²⁶, ce qui conforte le lien de causalité. Par ailleurs, dans les cas où il y a eu contrôle biopsique après arrêt, la régression rapide après arrêt de l'olméstartan est également un argument fort en faveur de la responsabilité du médicament.

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

Ces résultats sont concordants avec les données actuelles de la littérature³⁰.

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

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

Discussion

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

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

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

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ³¹

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

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

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

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

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

Place de l'olmésartan

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

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

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

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

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