

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

### SEVIKAR 20 mg/5 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 34009 388 582 6 6

B/90, code CIP : 34009 388 584 9 5

### SEVIKAR 40 mg/5 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 34009 388 578 9 4

B/90, code CIP : 34009 388 580 3 7

### SEVIKAR 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP : 34009 388 574 3 6

B/90, code CIP : 34009 388 577 2 6

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

DCI	Olmésartan médoxomil /amlodipine
Code ATC (2012)	C09DB02 (antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR est indiqué chez les patients adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie ».</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (décentralisée, pays membre rapporteur : Pays-Bas) ; 03/10/2008  Un plan de gestion du risque et de minimisation du risque a été approuvé lors de l'octroi de l'AMM
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2012 C : Système cardiovasculaire C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09D : antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) en association C09DB : antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques C09DB02 : olmésartan médoxomil et amlodipine

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités SEVIKAR inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/03/2009 par arrêté du 25/03/2009.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

SEVIKAR est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande le laboratoire a fait état de deux études cliniques :

- le suivi en ouvert à 28 semaines de l'étude CS 8663-A-E303 (étude pivot dont les résultats de la phase en double-aveugle ont été présentés dans l'avis d'inscription en date du 4 février 2009), qui démontre un maintien de la réduction de la pression artérielle.
- l'étude OLAS<sup>1</sup> dont l'objectif était de comparer l'association olmesartan/amlodipine à l'association olmesartan/hydrochlorothiazide chez des patients hypertendus avec un syndrome métabolique sur un critère composite regroupant des marqueurs inflammatoires (TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, ICAM-1, VCAM-1) et métaboliques (sensibilité à l'insuline, taux d'aponectine) et qui ne sera pas développée dans cet avis.

Le laboratoire DAIICHI SANKYO a également déposé une étude réalisée spécifiquement avec SEVIKAR (étude SEVITENSION). Cette étude, qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de SEVIKAR par rapport à l'association libre périndopril/amlodipine en termes de pression artérielle centrale chez des patients hypertendus modérés à sévères, a conclu à une non-infériorité des traitements après 24 semaines puis à une supériorité de SEVIKAR 40/10 mg par rapport à l'association libre périndopril 8 mg / amlodipine 10mg.

### 04.2 Tolérance

#### 04.2.1. Données des PSUR

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 25 avril 2008 au 24 octobre 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 7 282 936 patients. Au cours de cette période, 1 568 cas (correspondant à 2 365 effets indésirables) ont été rapportés dont 243 graves (148 inattendus et 11 d'évolution fatale).

Au vu de ces données, le profil de tolérance connu de SEVIKAR n'a pas été modifié.

Depuis le précédent avis de la Commission, des modifications du RCP ont été apportées notamment dans les rubriques suivantes :

- « contre-indications » : ajout de contre-indications liées à l'amlodipine (hypotension sévère, obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche et insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après IDM),
- « effets indésirables » : ajout des fréquences d'observation et d'effets indésirables (réaction anaphylactique, insomnie, hypertonie, somnolence, bouffées congestives, modification du transit intestinal, exanthème, hyperhidrose, photosensibilité, gonflement des chevilles, troubles de la miction, nycturie, impuissance, œdème de la face, douleurs).

#### 04.2.2. Risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a discuté des résultats de deux études cliniques (ROADMAP et ORIENT), d'une méta-analyse et d'une étude épidémiologique. A ce stade, le PRAC considère que ces éléments ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels le risque cardiovasculaire est déjà plus élevé. Cependant, le PRAC considère qu'il convient d'inclure les principaux résultats de ces études cliniques dans l'information relative aux

<sup>1</sup> Martinez-Martin et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. J Hum Hypertens. 2011 Jun;25: 346-53.

médicaments contenant de l'olmésartan médoxomil. Cette information sera intégrée à la rubrique 5.1 du RCP à l'occasion d'une procédure de modification des AMM. A ce jour, les modifications à apporter sont en cours de validation.

Le CHMP a, par ailleurs, considéré que le signal d'une augmentation potentielle du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques devait être évalué comme un risque de « classe » et qu'une étude ad-hoc serait utile.

Des données et analyses complémentaires relatives au risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 ont été demandées par des Autorités de santé (FDA et BfArM<sup>2</sup>) et sont actuellement en cours d'évaluation.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), SEVIKAR a fait l'objet de 623 492 prescriptions (212 857 prescriptions de SEVIKAR 20/5 mg, 213 508 prescriptions de SEVIKAR 40/10 mg et 197 127 prescriptions de SEVIKAR 40/5 mg). SEVIKAR est majoritairement prescrit dans les hypertension artérielles (93% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4,5</sup>.

La place des spécialités SEVIKAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 février n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- L'association fixe olmésartan médoxomil/amlodipine entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité / effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels des associations à doses fixes SEVIKAR 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 2<sup>ème</sup> intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par :
  - 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls pour SEVIKAR 20 mg/5 mg,
  - SEVIKAR 20 mg/5 mg pour SEVIKAR 40 mg/5 mg,
  - SEVIKAR 40 mg/5 mg pour SEVIKAR 40 mg/10 mg.
- Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

<sup>2</sup> bundesinstitut für arzneimittel und medizinprodukte : Allemagne

<sup>3</sup> SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

<sup>4</sup> ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219..

<sup>5</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SEVIKAR (association fixe d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine) reste important dans l'indication « traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie ».

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

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