



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juin 2010

COOLMETEC 40 mg/12,5mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP ; 350 245-2

B/50, code CIP ; 576 794-7

B/90, code CIP ; 350 246-9

COOLMETEC 40 mg/25mg, comprimés pelliculés

B/30, code CIP ; 350 247-5

B/50, code CIP ; 576 795-3

B/90, code CIP ; 350 248-1

Laboratoires DAIICHI SANKYO France SAS

olmésartan médoxomil / hydrochlorothiazide

Liste I

Code ATC : C09DA08

Date de l'AMM : 10/03/2010

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.

COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg sont des associations fixes indiquées chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. »

1.3. Posologie

« La posologie recommandée de COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg est d'un comprimé par jour.

COOLMETEC 40 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul.

COOLMETEC 40 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'association fixe COOLMETEC 40 mg/12,5 mg.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage de COOLMETEC comprimé correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Mode d'administration :

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Sujets âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. La pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale : COOLMETEC est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en une prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients, et une surveillance périodique est recommandée. Par conséquent, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40mg/25mg sont contre-indiqués à tous les stades de l'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg doivent être utilisés avec prudence. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'olmésartan médoxomil est de 10 mg par jour en une prise et la posologie maximale ne doit pas dépasser 20 mg en une prise par jour. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de l'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, de même que chez ceux ayant une cholestase et une obstruction biliaire.

Enfants et adolescents : En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, COOLMETEC 40 mg/12,5 mg et 40mg/25mg ne doivent pas être utilisés chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

- C : Système cardio-vasculaire
- C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- C09D : Antagonistes de l'angiotensine II en association
- C09DA : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques
- C09DA08 : 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 40 mg/j d'olmésartan et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25 mg, ce sont les associations fixes antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) / Hydrochlorothiazide.

Hydrochlorothiazide 12,5mg associé à :

- Candésartan cilexetil (8mg, 16mg) : COKENZEN, HYTACAND
- Eprosartan (600 mg) : COTEVETEN
- Irbésartan (150mg, 300mg) : COAPROVEL
- Losartan: HYZAAR (50mg), FORTZAAR (100 mg)
- Olmésartan (20 mg) : COOLMETEC, ALTEISDUO
- Valsartan (80mg, 160mg) : COTAREG, NISISCO
- Telmisartan (40mg, 80mg) : MICARDISPLUS, PRITORPLUS

Hydrochlorothiazide 25 mg associé à :

- Irbesartan (300 mg) : COAPROVEL
- Losartan (100mg) : FORTZAAR
- Olmésartan (20 mg) : COOLMETEC, ALTEISDUO
- Telmisartan (80mg) : MICARDISPLUS, PRITORPLUS
- Valsartan (160mg) : 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

Le dossier comporte :

- 2 études (SE-866-CMB/02 et SE-866/318) dont l'objectif était de démontrer le bénéfice apporté par l'addition de chaque composant à l'autre composant. Ces études ont déjà été déposées dans le dossier relatif à COOLMETEC 20/12,5 et 20/25 et ne seront pas détaillées dans cet avis,
- 3 nouvelles études de phase III (303, 301 et 302). Les études 301 et 302 qui ont évaluées l'efficacité de COOLMETEC 40/12,5 et 40/25 mg chez des patients hypertendus modérés à sévères insuffisamment contrôlés par olmésartan 40 mg seul et l'étude 303 qui a comparée l'efficacité de COOLMETEC 40/12,5 mg à l'omésartan 40 mg seul.
- 5 études de titration de courte durée dans lesquelles le schéma d'évolution des doses étaient le suivant : olmésartan 20 mg, olmésartan 40 mg, olmésartan 40 mg / HCTZ 12,5 mg et olmésartan 40 mg / HCTZ 25 mg qui ont évalué le pourcentage de patients répondeurs (atteignant les objectifs de PA à la fin des études). Ces études ne seront pas développées dans cet avis.

- **Etude 303**

Méthodologie : étude comparative COOLMETEC 40/12,5 versus olmésartan 40 mg randomisée, en double aveugle et groupes parallèles réalisée chez 838 patients avec une hypertension artérielle modéré à sévère suivis pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : adultes de plus de 18 ans avec hypertension artérielle essentielle.

Traitements :

Après deux semaines de traitements sous placebo, deux phases de traitement ont été mises en place :

Phase A (8 semaines) : les patients ont été randomisés en 2 groupes :

- COOLMETEC 40/12,5 mg, n=556
- Olmésartan 40 mg, n=282.

Note : au cours de cette phase de traitement, COOLMETEC 40/12,5 n'a pas été administré conformément à l'indication validée par son AMM qui précise qu'il doit être réservé « aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan seul ».

Phase B (8 semaines) : les patients répondeurs ont continué leur traitement alors que les traitements ont été modifiés chez les patients non répondeurs. L'analyse des résultats de cette phase qui a constituée un critère secondaire de l'étude, ne sera pas détaillée dans cet avis.

Critère principal de jugement : évolution de la PAD moyenne résiduelle en position assise après 8 semaines de traitement (phase A).

RESULTATS : analyse en intention de traiter

	COOLMETEC Olmésartan 40mg/ HCTZ 12,5 mg (n=556)	Olmésartan 40mg (n=282)	Différence [IC 95%] p
PAD (en mmHg) - moyenne à la randomisation (DS) - après 8 semaines (DS) - variation moyenne (DS)	104,6 (4,21) 85,7 (10,33) -18,9 (9,32)	104,5 (3,87) 88,7 (10,80) -15,8 (9,71)	-3,1 [-4,47, -1,76] P<0,0001

Après 8 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante de la PAD a été observée avec COOLMETEC 40/12,5 qu'avec olmésartan 40 mg seul : différence -3,1 mmHg [-4,47, -1,76], p<0,0001.

• **Etude 301**

Méthodologie : étude comparative COOLMETEC 40/25, 40/12,5, 20/12,5 versus olmésartan 40mg randomisée, en double aveugle et groupes parallèles réalisée chez 970 patients avec une hypertension modérée à sévère non contrôlés par olmésartan 40 mg suivi pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : adultes de plus de 18 ans, PAD moyenne assise comprise entre 90 et 115 mm Hg et PAS moyenne assise comprise entre 140 et 180mm Hg.

Traitements :

Après 8 semaines de traitement par olmésartan 40 mg seul, les patients non répondeurs ont été randomisés en 4 groupes et suivis pendant 8 semaines :

- COOLMETEC 40/25 mg, n=140,
- COOLMETEC 40/12,5 mg, n=277,
- COOLMETEC 20/12,5 mg, n=279
- Olmésartan 40 mg, n=274.

Note : l'attribution des différents traitements a été réalisée indépendamment du niveau tensionnel des patients.

Critère principal de jugement : évolution de la PAD moyenne résiduelle en position assise après 8 semaines de traitement (semaine 16 par rapport à la semaine 8).

RESULTATS : en intention de traiter

	COOLMETEC Olmésartan 40mg/ HCTZ 25 mg (n=140)	COOLMETEC Olmésartan 40mg/ HCTZ 12,5 mg (n=277)	COOLMETEC Olmésartan 20mg/ HCTZ 12,5 mg (n=279)	Olmésartan 40mg (n=274)
PAD (en mmHg) - moyenne à la randomisation (DS) - après 8 semaines (DS) - variation moyenne (DS)	98 (5,56) 86,9 (9,01) -11,16 (8,796)	97,5 (5,96) 88,3 (9,04) -9,13(8,622)	97,2 (6,25) 89,1 (9,23) -8,10 (7,968)	97,3 (5,81) 91,6 (9,64) -5,66 (8,546)
Comparaisons inter-groupe	Versus olmésartan 40mg -5,3 [-6,97 ; -3,6] p<0,0001	Versus olmésartan 40mg -3,4 [-4,79 ; -2,03] p<0,0001 Versus olmésartan 20mg/ HCTZ 12,5 mg -0,9 [-2,32 ; 0,43] NS	-	-

Après 8 semaines de traitement, chez des patients non contrôlés par olméstartan 40mg, une réduction significativement plus importante de la PAD assise a été observée versus olméstartan 40 mg seul dans les groupes :

- COOLMETEC 40/12,5 :différence -3,4 mmHg [-4,79 ; -2,03] p<0,0001,
- COOLMETEC 40/25 : différence -5,3 mmHg [-6,97 ; -3,6] p<0,0001.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes COOLMETEC 40/12,5 et COOLMETEC 20/12,5.

• Etude 302

Méthodologie : étude comparative COOLMETEC 40/25 versus COOLMETEC 20/25 randomisée, en double aveugle et groupes parallèles réalisée chez 1010 patients avec une hypertension modérée à sévère non contrôlés par olméstartan 40 mg et suivis pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : adultes de plus de 18 ans, PAD moyenne assise comprise entre 90 et 115 mmHg et PAS moyenne assise comprise entre 140 et 180 mmHg après 8 semaines de traitement par olméstartan 40mg.

Traitements :

Après 8 semaines de traitement par olméstartan 40 mg seul, les patients non répondeurs ont été randomisés en 2 groupes et suivis pendant 8 semaines :

- COOLMETEC 40/25 mg, n=502,
- COOLMETEC 20/25 mg, n=508.

Note : l'attribution des différents traitements a été réalisée indépendamment du niveau tensionnel des patients.

Critère principal de jugement : évolution de la PAD moyenne résiduelle en position assise après 8 semaines de traitement (semaine 16 par rapport à la semaine 8).

RESULTATS : analyse en intention de traiter

	COOLMETEC Olmésartan 40mg/ HCTZ 25 mg (n=502)	COOLMETEC Olmésartan 20mg/ HCTZ 25 mg (n=508)	Différence [IC 95%] p
PAD (en mmHg)			
- moyenne à la randomisation (DS)	97,0 (5,62)	96,8 (5,55)	
- après 8 semaines (DS)	85,9 (8,67)	86,3 (7,64)	-0,5
- variation moyenne (DS)	-11,16 (8,851)	-10,45 (7,928)	[-1,51, 0,42] NS

Après 8 semaines de traitement, chez des patients non contrôlés par olméstartan 40mg, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes COOLMETEC 40/25 et COOLMETEC 20/25 : différence -0,5 mmHg [-1,51, 0,42], NS.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude 303, 5/336 patients (1,5%) pour COOLMETEC 40/12,5 et 1/129 patients (0,8%) pour olméstartan 40 mg ont présenté des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents (≥0,5%) ont été :

- troubles du systèmes nerveux (céphalées, somnolence) : 1 patient du groupe COOLMETEC 40/12,5 versus 0 patient du groupe olméstartan 40 mg,
- troubles rénaux (élévation de l'azotémie) : 0 patient versus 1 patient.

Dans l'étude 301, 5/140 patients (3,6%) du groupe COOLMETEC 40/25, 7/278 patients (2,5%) du groupe 40/12,5, 8/279 patients (2,9%) du groupe 20/12,5 et 9/274 patients (3,3%) du groupe olmésartan 40mg ont présenté des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 0,5\%$) ont été :

- hypertension : 1 versus 0 versus 2 versus 3 patients,
- hypotension : 1 versus 1 versus 1 versus 0 patient,
- troubles du système nerveux (sommolence) : 1 versus 1 versus 1 versus 0 patient,
- vertiges : 1 versus 1 versus 0 versus 0 patient,
- augmentation des gammas GT : 0 versus 2 versus 0 versus 0 patient.

Dans l'étude 302, 30/502 patients (6%) du groupe COOLMETEC 40/25 et 26/508 patients (5,1%) du groupe COOLMETEC 20/25 ont présenté des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 0,5\%$) ont été :

- vertiges : 2 versus 3 patients,
- élévation de l'uricémie : 3 versus 0 patients.

Selon le RCP, la tolérance de COOLMETEC 40/12,5 et 40/25 a été évaluée dans les essais cliniques chez 3709 patients. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : sensations vertigineuses, céphalées, asthénie, œdèmes périphériques et douleurs thoraciques.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance des associations olmésartan 40 mg / HCTZ 12,5 mg et olmésartan 40 mg / HCTZ 25 mg, ont été évaluées dans 2 études (301 et 302) réalisées chez des patients ayant une hypertension modérée à sévère insuffisamment contrôlée par olmésartan 40 mg seul. L'étude 303 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe 40/12,5 mg versus olmésartan 40 mg.

Dans l'étude 303, après 8 semaines de traitement, la réduction de la PAD assise a été significativement plus importante avec COOLMETEC 40/12,5 qu'avec olmésartan 40 mg seul : différence -3,1 mmHg [-4,47, -1,76], $p < 0,0001$.

Dans l'étude 301, après 8 semaines de traitement, la réduction de la PAD assise a été significativement plus importante avec COOLMETEC qu'avec olmésartan 40 mg seul: la différence est de -3,4 mmHg [-4,79 ; -2,03] $p < 0,0001$, avec COOLMETEC 40/12,5 et de -5,3 mmHg [-6,97 ; -3,6] $p < 0,0001$ avec COOLMETEC 40/25 . Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes COOLMETEC 40/12,5 et COOLMETEC 20/12,5.

Dans l'étude 302, après 8 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes COOLMETEC 40/25 et COOLMETEC 20/25 : différence -0,5 mmHg [-1,51, 0,42], NS.

Dans les études 301 et 302, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre COOLMETEC 40/12,5 et COOLMETEC 20/12,5 d'une part et entre COOLMETEC 40/25 et COOLMETEC 20/25 d'autre part. Aussi, compte-tenu de ces résultats, l'intérêt des associations COOLMETEC 40/12,5 et 40/25 par rapport aux associations 20/12,5 et 20/25 chez des patients hypertendus modérés à sévères non contrôlés par olmésartan 40 mg reste à démontrer.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : sensations vertigineuses, céphalées, asthénie, œdèmes périphériques et douleurs thoraciques.

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.

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).

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'hypertension artérielle essentielle et les 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 (priorité identifiée du GTNDO* et de la loi de santé publique**).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de olmésetan médoxomil et hydrochlorothiazide) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité COOLMETEC dans cette indication.

* GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

** Loi de santé publique 2004.n°2004-806 du 9 août 2004

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

« Les spécialités COOLMETEC, associations fixes d'olmésetan 40mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs 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.

COOLMETEC (40/12,5 et 40/25) sont des médicaments de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrits chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. L'intérêt de ces associations fixes dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des deux médicaments n'est pas établi.

Par ailleurs, ces spécialités ne sont pas adaptées 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 40 mg d'olmésartan médoxomil seul et susceptibles de recevoir une association fixe. La population cible de COOLMETEC 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.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%