



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

4 février 2009

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

**B/30, code CIP : 388 582-6**

**B/50 code CIP : 573 867-3**

**B/90, code CIP : 388 584-9**

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

**B/30, code CIP : 388 578-9**

**B/50 code CIP : 573 870-4**

**B/90, code CIP : 388 580-3**

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

**B/30, code CIP : 388 574-3**

**B/50 code CIP : 573 871-0**

**B/90, code CIP : 388 577-2**

**Laboratoire DAIICHI SANKYO France**

Olmésartan médoxomil/amlodipine bésilate

Code ATC : C09DB02

Liste I

Date de l'AMM : 03/10/2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (boîtes de 30 et 90) et Collectivités (Boîtes de 30, 50 et 90).

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

Olmésartan médoxomil  
Amlodipine besilate

### 1.2. Indication

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

### 1.3. Posologie

« Adultes :

La posologie recommandée de SEVIKAR est de 1 comprimé par jour.

SEVIKAR 20 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls.

SEVIKAR 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR 20 mg/5 mg.

SEVIKAR 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR 40 mg/5 mg.

Une adaptation progressive de la dose de chacun des composants est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent de l'olmésartan médoxomil et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés peuvent prendre à la place le dosage de SEVIKAR 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. SEVIKAR peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Dans la plupart des cas, aucune adaptation posologique de la dose recommandée n'est nécessaire chez les sujets âgés. Si une augmentation jusqu'à la posologie maximale de 40 mg d'olmésartan médoxomil par jour s'avère nécessaire, la pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 60 ml/min), la posologie maximale d'olmésartan médoxomil est de 20 mg par jour en 1 prise, compte tenu de l'expérience limitée des plus forts dosages dans ce groupe de patients.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'utilisation de SEVIKAR est déconseillée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

### Insuffisance hépatique :

SEVIKAR doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. 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 est de 20 mg par jour en une prise. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques déjà traités par des diurétiques et/ou par d'autres antihypertenseurs. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Comme pour tout antagoniste calcique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, SEVIKAR doit être administré avec précaution chez ces patients.

### Enfants et adolescents :

En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, SEVIKAR ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. »

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2008)**

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 besilate

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

- La prise séparée d'olmésartan 20 mg/j ou 40 mg/j (ALTEIS, OLMETEC, comprimés) et de 5 mg/j ou 10 mg/j d'amlodipine (AMLOR, comprimés).
- Association à dose fixe d'un ARA II et d'un inhibiteur calcique :  
Valsartan 80 mg/160 mg + amlodipine 5 mg/10 mg : EXFORGE

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle : les autres antihypertenseurs prescrits en monothérapie ou en associations.

Autres spécialités à base d'association à doses fixes à base d'un IEC, inhibiteur calcique ou sartan :

#### **a. Antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) + Diurétique :**

candésartan 8 mg ou 16 mg	+	HCTZ 12,5 mg:	COKENZEN, HYTACAND
éprosartan 600 mg	+	HCTZ 12,5 mg:	COTEVETEN
irbésartan 150 mg ( ou 300 mg)	+	HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg)	COAPROVEL
losartan 50 mg ( ou 100 mg)	+	HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg)	FORTZAAR, HYZAAR
olmésartan médoxomil 20 mg	+	HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg)	ALTEISDUO, COOLMETEC
telmisartan 40 mg ou 80 mg	+	HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg)	MICARDISPLUS, PRITORPLUS
valsartan 80 mg ou 160 mg	+	HCTZ 12,5 mg (ou 25 mg)	COTAREG, NISISCO

#### **b. IEC + Inhibiteur calcique :**

trandolapril 2 mg	+	vérapamil 180 mg:	TARKA LP ; OKADRIK LP.
-------------------	---	-------------------	------------------------

**c. IEC + Diurétique :**

bénazépril 10mg	+	HCTZ <sup>1</sup> 12,5mg :	BRIAZIDE, CIBADREX
captopril 50mg	+	HCTZ 25,0mg :	CAPTEA, ECAZIDE, et G <sup>2</sup>
énalapril 20mg	+	HCTZ 12,5mg :	CO-RENITEC, et G
fosinopril 20mg	+	HCTZ 12,5mg :	FOZIRETIC
lisinopril 20mg	+	diHCTZ 12,5mg :	PRINZIDE, ZESTORETIC, et G
périndopril 2 mg (4mg)	+	indapamide 0,625 mg (1,25mg):	PRETERAX, BIPRETERAX
quinapril 20mg	+	HCTZ 12,5mg :	ACUILIX, KORETIC, et G
ramipril 5 mg	+	HCTZ 12,5 mg:	COTRIATEC
zofénopril 30 mg	+	HCTZ 12,5 mg :	ZOFENILDUO

**d. Inhibiteur calcique + bêta-bloquant :**

nifédipine 20 mg	+	aténolol 50 mg :	BETA-ADALATE, TENORDATE,
et Génériques			

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de trois études de phase III, randomisées, en double-aveugle chez des patients avec une hypertension artérielle.

L'objectif de ces études était de déterminer l'efficacité en termes de diminution de la pression artérielle diastolique (PAD) des associations olméstartan+amlodipine par rapport à l'inclusion ou par rapport à une monothérapie :

- Etude 301 : plan factoriel à 12 bras (placebo, olméstartan 10, 20 et 40 mg, amlodipine 5 et 10 mg, olméstartan + amlodipine 10 mg/5mg, 20 mg/5 mg 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg) réalisée chez 1689 patients suivis pendant 8 semaines,
- Etude 302 : étude comparative olméstartan 20 mg + amlodipine 5 mg et olméstartan 20 mg + amlodipine 10 mg versus olméstartan 20 mg seul réalisée chez 538 patients non répondeurs à un traitement par olméstartan 20 mg pendant 8 semaines, suivis pendant 8 semaines,
- Etude 303 : étude comparative amlodipine 5 mg + olméstartan 10 mg, amlodipine 5 mg + olméstartan 20 mg , amlodipine 5 mg + olméstartan 40 mg versus amlodipine 5 mg seul réalisée chez 746 patients non répondeurs à un traitement par amlodipine 5 mg pendant 8 semaines, suivis pendant 8 semaines.

##### 3.1.1. Etude 301

Critères d'inclusion : patients adultes avec une PAD comprise entre 95 mmHg et 120 mmHg

Traitements :

- Placebo, n=160,
- olméstartan 10 mg, n=160,
- olméstartan 20 mg, n=159,
- olméstartan 40 mg, n=160,
- amlodipine 5 mg, n=161,
- amlodipine 10 mg, n=163,
- olméstartan + amlodipine 10 mg/5 mg, n= 163,
- olméstartan + amlodipine 20 mg/5 mg, n= 160,
- olméstartan + amlodipine 40 mg/5 mg, n= 157,
- olméstartan + amlodipine 10 mg/10 mg, n= 161,
- olméstartan + amlodipine 20 mg/10 mg, n= 158,
- olméstartan + amlodipine 40 mg/10 mg, n= 161.

1 Hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique : "HCTZ".

2 « G » : spécialités Génériques. Cf. Répertoire des génériques, Afssaps.

*Note* : dans cette étude, la répartition des traitements et des doses administrées n'a pas pris en compte « l'état tensionnel » des patients ce qui n'est pas conforme aux posologies des AMM qui précisent que les doses peuvent être augmentées et que des associations peuvent être proposées chez les patients « insuffisamment contrôlés ».

**Critère principal** : variation (baisse) moyenne de la PAD (en mmHg) par rapport à l'état initial à 8 semaines. Les associations ont été comparées à chaque monothérapie respective de principe actif.

**RESULTATS** : analyse en ITT (cf. Tableaux 1 et 2).

*Tableau 1 : Variation moyenne de la PAD (en mmHg) à 8 semaines*

Traitements	N	Inclusion Moyenne $\pm$ SD	8 semaines Moyenne $\pm$ SD	Variation par rapport à l'inclusion	
				Moyenne $\pm$ SD	p
Placebo	160	102,4 $\pm$ 4,79	99,3 $\pm$ 11,18	-3,1 $\pm$ 10,67	<0,0001
OLM10	160	101,8 $\pm$ 5,93	93,5 $\pm$ 10,45	-8,3 $\pm$ 9,28	<0,0001
OLM20	159	101,5 $\pm$ 4,59	92,3 $\pm$ 10,77	-9,2 $\pm$ 9,73	<0,0001
OLM40	160	101,2 $\pm$ 5,02	91,0 $\pm$ 12,23	-10,2 $\pm$ 10,69	<0,0001
AML5	161	101,5 $\pm$ 5,15	92,1 $\pm$ 8,94	-9,4 $\pm$ 8,25	<0,0001
AML10	163	101,6 $\pm$ 4,84	88,8 $\pm$ 7,80	-12,7 $\pm$ 8,25	<0,0001
OLM10/AML5	163	102,1 $\pm$ 5,36	88,3 $\pm$ 9,06	-13,8 $\pm$ 7,48	<0,0001
OLM20/AML5	160	101,7 $\pm$ 5,06	87,7 $\pm$ 9,51	-14,0 $\pm$ 9,07	<0,0001
OLM40/AML5	157	100,9 $\pm$ 4,74	85,4 $\pm$ 9,69	-15,5 $\pm$ 8,15	<0,0001
OLM10/AML10	161	101,4 $\pm$ 5,50	85,4 $\pm$ 9,56	-16,0 $\pm$ 8,62	<0,0001
OLM20/AML10	158	101,1 $\pm$ 4,67	84,1 $\pm$ 8,41	-17,0 $\pm$ 8,04	<0,0001
OLM40/AML10	161	102,3 $\pm$ 5,80	83,3 $\pm$ 9,77	-19,0 $\pm$ 8,90	<0,0001

OLM : olméstartan, AML : amlodipine

Après 8 semaines de traitement, une baisse de la PAD a été observée dans tous les groupes de traitement par rapport à l'inclusion.

*Tableau 2 : Comparaison des variations moyennes de la PAD (en mmHg) à 8 semaines*

Traitements comparés	Moyenne (SD)		Différence (Ttt 1 – Ttt 2)		
Ttt 1 vs. Ttt 2	Ttt1	Ttt2	Moyenne (SE)	IC 95%	p
OLM10/AML5 vs. OLM10 vs. AML5	- 14.3 (0.74)	- 8.8 (0.75) - 10.0 (0.75)	- 5.5 (0.99) - 4.3 (0.99)	(- 7.4 , -3.5) (- 6.3 , -2.4)	< 0.0001 < 0.0001
OLM20/AML5 vs. OLM20 vs. AML5	- 14.6 (0.75)	- 9.9 (0.75) - 10.0 (0.75)	- 4.7 (1.00) - 4.6 (0.99)	(- 6.6 , -2.7) (- 6.5 , -2.6)	< 0.0001 < 0.0001
OLM40/AML5 vs. OLM40 vs. AML5	- 16.3 (0.76)	-10.9 (0.75) - 10.0 (0.75)	- 5.4 (1.00) - 6.3 (1.00)	(- 7.3 , -3.4) (- 8.2 , -4.3)	< 0.0001 < 0.0001
OLM10/AML10 vs. OLM10 vs. AML10	- 16.7 (0.75)	- 8.8 (0.75) - 13.3 (0.74)	- 7.8 (0.99) - 3.3 (0.99)	(- 9.8 , -5.9) (- 5.3 , -1.4)	< 0.0001 = 0,0004
OLM20/AML10 vs. OLM20 vs. AML10	- 17.7 (0.75)	- 9.9 (0.75) - 13.3 (0.74)	- 7.8 (1.00) - 4.4 (0.99)	(- 9.8 , -5.9) (- 6.3 , -2.4)	< 0.0001 < 0.0001
OLM40/AML10 vs. OLM40 vs. AML10	- 19.4 (0.74)	- 10.9 (0.75) - 13.3 (0.74)	- 8.5 (0.99) - 6.1 (0.99)	(- 10.5 , -6.6) (- 8.0 , -4.2)	< 0.0001 < 0.0001

OLM = olméstartan, AML = amlodipine, Ttt = traitements

Après 8 semaines de traitement, une baisse significative de la PAD a été observée dans les groupes traités par les associations olméstartan / amlodipine par rapport à la monothérapies respectives de leurs composants.

### 3.1.2. Etude 302

#### Critères d'inclusion :

- patients adultes hypertendus non traités avec une PAD  $\geq 100$  mmHg et une PAS  $\geq 160$  mmHg, ou
- patients hypertendus prétraités par olméstartan avec PAD  $\geq 90$  mmHg et PAS  $\geq 140$  mmHg, ou
- patients hypertendus prétraités par d'antihypertenseurs quelque soit leur PAD et PAS.

#### Traitements :

Après une période de wash-out de 2 semaines, tous les patients ont été traités par olméstartan 20 mg en ouvert pendant 8 semaines. Tous les patients ont été ensuite inclus dans la phase en double-aveugle et randomisés dans les trois groupes de traitement suivants :

- olméstartan 20 mg, n=179,
- olméstartan + amlodipine 20 mg/5 mg, n= 182,
- olméstartan + amlodipine 20 mg/10 mg, n= 177.

Critère principal : variation (baisse) moyenne de la PAD (en mmHg) à 16 semaines par rapport à l'état à 8 semaines.

#### RESULTATS : analyse en ITT

Tableau 2 : Variation moyenne de la PAD (en mmHg) à 16 semaines

Traitements	N	8 semaines Moyenne $\pm$ SD	16 semaines Moyenne $\pm$ SD	Variation (moyenne ajustée)	Différence par rapport à olméstartan 20 mg	
					Moyenne $\pm$ SD	p
OLM 20	179	97,2 $\pm$ 4,89	89,4 $\pm$ 8,54	- 7,6 $\pm$ 0,55		-
<b>OLM 20/ AML 5</b>	182	97,5 $\pm$ 4,34	86,9 $\pm$ 7,39	- 10,4 $\pm$ 0,55	-2,7 $\pm$ 0,75	0.0006
OLM 20/ AML 10	177	97,1 $\pm$ 4,22	86,0 $\pm$ 7,59	- 10,9 $\pm$ 0,56	-3,2 $\pm$ 0,76	<0.0001

Après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous olméstartan + amlodipine 20 mg/5 mg par rapport à olméstartan 20 mg en monothérapie : - 10,4 mmHg ( $\pm$  0,55) versus - 7,6 mmHg ( $\pm$  0,55), différence -2,7 mmHg  $\pm$  0,75, p=0,0006.

### 3.1.3. Etude 303

#### Critères d'inclusion :

- patients adultes hypertendus non traités avec une PAD  $\geq 100$  mmHg et une PAS  $\geq 160$  mmHg, ou
- patients hypertendus prétraités par amlodipine avec PAD  $\geq 90$  mmHg et PAS  $\geq 140$  mmHg, ou
- patients hypertendus prétraités par d'antihypertenseurs quelque soit leur PAD et PAS.

#### Traitements :

Le protocole de l'étude prévoyait 4 périodes distinctes de traitement.

Après une période de wash-out de 2 semaines (à l'exception des patients non préalablement traités) tous les patients ont été traités par amlodipine 5 mg en ouvert pendant 8 semaines (période I).

Après les 8 semaines de traitement, les patients non contrôlés par amlodipine 5 mg ont été inclus dans une phase en double-aveugle de 8 semaines (période II, semaines 8 à 16) et randomisés dans les 4 groupes de traitement suivants :

- amlodipine 5 mg + placebo, n=184,
- amlodipine 5 mg + olméstartan 10 mg, n=189,
- amlodipine 5 mg + olméstartan 20 mg, n=187,
- amlodipine 5 mg + olméstartan 40 mg, n=186.

Le critère principal de jugement a été évalué dans cette population.

*Note : Seule l'association 20 mg/5 mg a été administrée chez les patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par 5 mg d'amlodipine tel que recommandé par l'AMM. De plus, l'association olméstartan 10 mg / amlodipine 5 mg ne correspond pas à une spécialité SEVIKAR.*

Après les 16 semaines de traitement, chez les patients non contrôlés, la dose d'olméstartan a été augmentée (période III, semaines 16 à 24). Enfin, cette étude s'est achevée par une période de suivi en ouvert jusqu'à 52 semaines (période IV, semaine 24 à 52).

**Critère principal** : variation (baisse) moyenne de la PAD (en mmHg) à 16 semaines (période II) par rapport à l'état à 8 semaines.

## RESULTATS : analyse en ITT

Tableau 2 : Variation moyenne de la PAD (en mmHg) à 16 semaines

Traitements	N	8 semaines Moyenne $\pm$ SD	16 semaines Moyenne $\pm$ SD	Variation Moyenne ajustée	Différence par rapport à amlodipine 5 mg	
					Moyenne $\pm$ SD	p
AML 5	184	97,2 $\pm$ 5,03	91,5 $\pm$ 8,39	- 5,7 $\pm$ 0,53		-
AML 5 / OLM 10	189	96,9 $\pm$ 5,37	89,5 $\pm$ 7,58	- 7,7 $\pm$ 0,52	-2,0 $\pm$ 0,73	0.02
<b>AML 5 / OLM 20</b>	187	96,9 $\pm$ 5,10	87,6 $\pm$ 8,63	- 9,5 $\pm$ 0,52	-3,7 $\pm$ 0,73	<0.0001
AML 5 / OLM 40	186	97,0 $\pm$ 4,96	87,5 $\pm$ 7,22	- 9,6 $\pm$ 0,52	-3,8 $\pm$ 0,73	<0.0001

Après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous : olméstartan + amlodipine 20 mg/5 mg par rapport à amlodipine 5 mg en monothérapie : - 9,5 mm Hg ( $\pm$  0,52) versus - 5,7 mmHg ( $\pm$  0,53), différence -3,7 mmHg ( $\pm$  0,73),  $p < 0,0001$ .

### 3.2. Effets indésirables

Les données des études ont montré que l'association de ces deux principes actifs n'avait pas entraîné l'apparition de nouveaux effets indésirables.

Dans les trois études précitées, les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, étourdissements, œdème et fatigue.

### 3.3. Conclusion

SEVIKAR est une association à doses fixes d'olmésartan (antagoniste de l'angiotensine II) et d'amlodipine (inhibiteur calcique) disponible sous trois dosages : 20 mg / 5 mg, 40 mg / 5 mg et 40 mg / 10 mg.

L'efficacité et la tolérance de ces spécialités ont été évaluées dans le cadre de trois études comparatives randomisées, contrôlées en double aveugle (études 301, 302 et 303).

Dans l'étude 301, après 8 semaines de traitement, une baisse de la PAD a été observée dans tous les groupes de traitement par rapport à l'inclusion.

Par ailleurs, une baisse significative de la PAD a été observée dans les groupes traités par les associations olmésartan / amlodipine par rapport à la monothérapies respectives de leurs composants.

Dans l'étude 302, après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous olmésartan + amlodipine 20 mg/5 mg par rapport à olmésartan 20 mg en monothérapie : - 10,4 mmHg ( $\pm$  0,55) versus - 7,6 mmHg ( $\pm$  0,55), différence -2,7 mmHg ( $\pm$  0,75),  $p=0,0006$ .

Dans l'étude 303, après 8 semaines de traitement, une réduction significative de la PAD a été observée sous olmésartan + amlodipine 20 mg/5 mg par rapport à amlodipine 5 mg en monothérapie : - 9,5 mm Hg ( $\pm$  0,52) versus - 5,7 mmHg ( $\pm$  0,53), différence -3,7 mmHg ( $\pm$  0,73),  $p<0,0001$ .

Ces études ont évalué l'association olmésartan / amlodipine en prise séparée ; aucune étude avec l'association fixe (SEVIKAR) n'est disponible. L'intérêt d'administrer les deux antihypertenseurs en association à doses fixes plutôt qu'en prise séparée n'est pas établi.

De plus, l'impact sur la morbi-mortalité de l'association de 20 ou 40 mg d'olmésartan à 5 ou 10 mg d'amlodipine, en termes de réduction de la morbi-mortalité, n'est pas établi.

L'intérêt de cette association par rapport à d'autres associations antihypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) n'est pas documenté.

Le profil de tolérance des associations olmésartan / amlodipine (20 mg / 5 mg, 40 mg / 5 mg et 40 mg / 10 mg) n'a pas différencié dans les études de celui connu pour les deux principes actifs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, étourdissements, œdème et fatigue.

## 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 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 2ème intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par :

- 20 mg olméstartan 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.

#### 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 Olméstartan et Amlodipine 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 SEVIKAR

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

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Le service médical rendu par les spécialités SEVIKAR est important

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités SEVIKAR 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg et 40 mg/10 mg associations fixes d'olméstartan médoxomil 20 ou 40 mg et de bésilate d'amlodipine 5 ou 10 mg n'apportent pas d'ASMR (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.

SEVIKAR 20 mg/5 mg est un médicament de 2ème intention dont la prescription n'est envisageable que chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg olméstartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls ou déjà traités et équilibrés par 20 mg/j d'olméstartan et par 5 mg/j d'amlodipine.

SEVIKAR 40 mg/5 mg est un médicament de 2ème intention dont la prescription n'est envisageable que chez des patients non contrôlés par SEVIKAR 20 mg/5 mg ou déjà traités et équilibrés par 40 mg/j d'olméstartan et par 5 mg/j d'amlodipine.

SEVIKAR 40 mg/10 mg est un médicament de 2ème intention dont la prescription n'est envisageable que chez des patients non contrôlés par SEVIKAR 40 mg/5 mg ou déjà traités et équilibrés par 40 mg/j d'olméstartan et par 10 mg/j d'amlodipine.

Par ailleurs, la Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi. De plus, 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 de personnes.

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.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients traités en France par 20 ou 40 mg d'olméstartan et 5 ou 10 mg d'amlodipine et dont la pression artérielle est équilibrée. La population cible de SEVIKAR (20 mg / 5 mg , 40 mg / 5 mg et 40 mg / 10 mg) n'est pas calculable.

Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du RSI sur la France entière (3 347 332 personnes protégées) de septembre à novembre 2008 (3 mois) :

- 45 528 patients étaient traités par de l'amlodipine (14 113 à la dose de 10 mg et 32 750 par le dosage à 5mg ),
- 10 290 patients étaient traités par de l'olméstartan (8 049 à la dose de 20mg et 2 410 à la dose de 40mg).

Dans cette étude, seuls 447 patients étaient traités par l'association des 2 molécules, selon la répartition suivante :

- olméstartan 20 mg + amlodipine 10 mg, n=119,
- olméstartan 20 mg + amlodipine 5 mg, n=174,
- olméstartan 40 mg + amlodipine 10 mg, n=75,
- olméstartan 40 mg + amlodipine 5 mg, n=79.

Au cours de ces trois mois d'étude, les patients ont pu changer de traitement.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîtes de 30 et 90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîtes de 30, 50 et 90) de dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

## ANNEXE

### **Posologie de l'olmésartan (OLMETEC/ALTEIS) dans l'hypertension artérielle (RCP) :**

La posologie initiale d'olmesartan est de 10 mg par jour en 1 prise. Chez les patients insuffisamment contrôlés à cette dose, la posologie d'olmesartan peut être augmentée à la posologie optimale de 20 mg par jour en 1 prise.

Si une diminution plus importante de la pression artérielle est nécessaire, la posologie d'olmesartan peut être augmentée à 40 mg par jour en 1 prise ou l'association à de l'hydrochlorothiazide (diurétique) peut être envisagée.

### **Posologie de l'amlodipine (AMLOR) dans l'hypertension artérielle (RCP) :**

La dose initiale est d'une gélule (à 5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.