

COOLMETEC 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé
COOLMES 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Rapport public d'évaluation (juin 2006)

INTRODUCTION

Le 08 février 2006, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire SANKYO PHARMA FRANCE pour les spécialités : COOLMETEC 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé; COOLMETEC 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé; COOLMES 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et COOLMES 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé. Ces AMM ont été obtenues par procédure de reconnaissance mutuelle à partir de l'Allemagne, état de référence (RMS).

Ces spécialités sont des associations fixes de 20 mg d'olmésartan médoxomil avec 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ). Elles sont indiquées dans le « traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil seul ».

Les principes actifs de cette association fixe, l'olmésartan médoxomil et l'hydrochlorothiazide, appartiennent à deux classes pharmacologiques différentes, respectivement la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) et la classe des diurétiques thiazidiques. Cette association a pour objectif d'obtenir des effets additifs sur la pression artérielle.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Le laboratoire a conduit un programme d'évaluation non-clinique allégé du fait que ces spécialités associent deux principes actifs déjà autorisés aux mêmes posologies. Ce programme a été considéré comme acceptable.

Comme pour chaque substance prise individuellement et les autres produits de cette classe, la toxicité de l'association s'exerce principalement sur le rein. De plus, cette association provoque une diminution des cellules de la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite) et une diminution du poids du cœur chez le rat. Ces effets ont également été décrits avec les autres antagonistes aux récepteurs AT₁ et avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ceci résulterait de l'action pharmacologique de fortes doses d'olmésartan médoxomil et semble ne pas être applicable à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les études de génotoxicité de l'olmésartan médoxomil et de l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont pas montré d'activité génotoxique cliniquement significative.

Le potentiel carcinogène de l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide n'a pas été étudié étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène de chacun des composants dans les conditions normales d'utilisation.

Il n'a pas été mis en évidence de tératogénicité chez la souris et le rat traités par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide.

Comme avec les autres ARAlI, une toxicité fœtale a été observée chez le rat après traitement par l'association olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide pendant la gestation. Ceci a été objectivé par une diminution significative du poids des fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.6 du résumé des caractéristiques du produit (RCP)).

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Il s'agit de deux antihypertenseurs bien connus. Leur association est logique sur le plan pharmacologique. Aussi, le laboratoire a conduit un programme d'évaluation pharmacologique allégé du fait que ces spécialités associent deux principes actifs déjà autorisés à ces posologies.

3.1 PHARMACODYNAMIE

Aucune étude complémentaire n'a été déposée, ce qui est justifié. En effet, les propriétés pharmacodynamiques de chacun des composants de cette association fixe sont largement connues.

3.2 PHARMACOCINETIQUE

Parmi les études versées au dossier, les études 866-126 et 866-139 sont essentielles. L'étude 866-126 démontre que l'association fixe olmésartan 20 mg/HCTZ 12,5 mg est bioéquivalente à l'association libre d'olmésartan 20 mg et d'HCTZ 12,5 mg. De même, l'étude 866-139 démontre que l'association fixe olmésartan 20 mg/HCTZ 25 mg est bioéquivalente à l'association libre d'olmésartan 20 mg et d'HCTZ 25 mg. D'autre part, l'étude des courbes de dissolution *in vitro* montre une similarité des profils de dissolution pour les dosages 20 mg/12,5 mg, 20 mg/25 mg, 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg. Ainsi, compte tenu de la linéarité pharmacocinétique de l'HCTZ entre 12,5 mg et 25 mg et des résultats précédents, on peut admettre la bioéquivalence entre l'association fixe olmésartan 20 mg/HCTZ 12,5 mg et l'association libre d'olmésartan 20 mg et d'HCTZ 12,5 mg.

D'autre part, l'étude SE-866 CMB/01 montre une interaction entre l'olmésartan et l'HCTZ avec une baisse de 20% de la biodisponibilité de l'HCTZ, mais cette faible diminution n'a pas de conséquence clinique significative.

4. DONNEES CLINIQUES

La demande repose sur quatre études pivotales (866-318, SE-866 CMB/02, SE-866 CMB/03, SE-866/817). Les études 866-318 et SE-866 CMB/02 sont des études de recherche de doses. L'étude SE-866 CMB/03 correspond à une étude chez les patients insuffisamment contrôlés par de l'olmésartan 20 mg seul. L'étude 866/817 est une étude de non-infériorité comparant l'efficacité et la tolérance de l'olmésartan à celle de l'aténolol chez des patients souffrant d'une hypertension modérée à sévère et recevant déjà 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Le dossier contient plusieurs autres études qui sont, soit des prolongations en ouvert, soit des études qui n'ont pas été réalisées pour ce dossier et qui comportent très peu de patients sous l'association olmésartan+HCTZ. Ces études n'apportent donc pas d'éléments complémentaires pour l'évaluation de la demande.

4.1. RECHERCHEDEDOSE

Les études ayant conduit au choix des doses proposées sont les études 866-318 et SE-866 CMB/02. Ces études sont des études, randomisées, en double-insu contre placebo, réalisées en groupes parallèles selon un plan expérimental factoriel sur des durées respectives de 8 et 12 semaines. Les doses étudiées d'olmésartan allaient de 0 à 40 mg et celles de l'HCTZ de 0 à 25 mg, combinées deux à deux. Le critère principal de jugement était la baisse de la pression artérielle diastolique (PAD) par rapport à la valeur initiale.

Considérant l'étude 866-318, la courbe effet-dose s'est avérée « plate » pour l'olmésartan. Le gain d'efficacité s'est révélé dépendant de la dose d'HCTZ. D'autre part, d'une manière générale, les combinaisons 40 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg se sont avérées les moins bien tolérées.

Considérant les autres combinaisons, pour chacune des deux études 866-318 et SE-866 CMB/02, les principaux résultats obtenus sont les suivants :

Dosages	10 mg/12,5 mg	20 mg/12,5 mg	10 mg/25 mg	20 mg/25 mg
Abaissement tensionnel diastolique (mmHg)				
Etude 866-318	- 15,27	- 15,38	- 18,38	- 18,91
SE-866 CMB/02	- 18,09	- 18,61	- 19,64	- 19,55
Abaissement tensionnel systolique (mmHg)				
Etude 866-318	- 20,27	- 20,39	- 22,88	- 25,71
SE-866 CMB/02	- 21,62	- 23,32	- 24,93	- 25,37
Taux de répondeurs* (%)				
Etude 866-318	77,1	78,6	89,5	89,1
SE-866 CMB/02	89,8	83,2	95,8	93,6

* Etude 866-318 : répondeur = pression diastolique \leq 90 mmHg ou abaissement tensionnel $<$ 10 mmHg

Etude SE-866 CMB/02 : répondeur = pression diastolique \leq 90 mmHg

Il est à noter que l'efficacité des dosages 10 mg/12,5 mg et 20 mg/12,5 mg apparaît équivalente aussi bien sur l'abaissement tensionnel diastolique que sur le taux de répondeurs. Il en est de même pour les dosages 10 mg/25 mg et 20 mg/25 mg. Aussi, le rationnel du choix de la dose n'est pas apparu très clair, d'autant plus que la tolérance apparaissait également similaire entre les dosages 10 mg/12,5 mg et 20 mg/12,5 mg et les dosages 10 mg/25 mg et 20 mg/25 mg. Toutefois, étant donné que la posologie de 20 mg d'olmésartan par jour en 1 prise est considérée comme la posologie optimale (voir résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base d'olmésartan), le choix des dosages 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg a été considéré comme acceptable.

4.2 EFFICACITE

Seule l'efficacité de l'association fixe en cas de réponse insuffisante à l'olmésartan 20 mg a été démontrée (étude SE-866 CMB/03).

Dans cette étude SE-866 CMB/03, les non-répondeurs à la monothérapie étaient définis comme les patients dont la PAD (pression artérielle diastolique) à la vallée restait \geq 90 mmHg après 4 semaines de traitement avec 20 mg d'olmésartan.

Le bénéfice de l'HCTZ en addition à 20 mg d'olmésartan chez les patients insuffisamment contrôlés par l'olmésartan seul a bien été démontré sur la MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle).

En soustrayant l'effet placebo, les résultats sont les suivants :

- pour la PAD : -2,7 mmHg par addition de 12,5 d'HCTZ et -4,0 mmHg par addition de 25 mg d'HCTZ.
- pour la PAS : -3,7 mmHg par addition de 12,5 d'HCTZ et -8,5 mmHg par addition de 25 mg d'HCTZ.

A noter qu'en raison de nombreux biais méthodologiques (choix de la borne de non-infériorité (-3,8 mmHg) non recevable ; période de traitement sous monothérapie (4 semaines) trop courte ; absence de groupe placebo), l'étude 866-17 ayant comparé l'olmésartan 10 mg puis 20 mg à l'aténolol 50 mg puis 100 mg en addition (add-on) de 25 mg d'HCTZ chez les patients non contrôlés par HCTZ 25 mg après 4 semaines n'a pas permis de démontrer de façon convaincante que l'addition d'olmésartan 20 mg permet une baisse significative de la pression artérielle en addition à l'HCTZ 25 mg.

D'autre part, le bénéfice d'un passage à l'association fixe 20 mg/25 mg chez les patients insuffisamment contrôlés par 20 mg/12,5 mg n'a pas été formellement étudié.

4.3 TOLERANCE

Le profil de sécurité de l'association fixe olmésartan+HCTZ a été établi à partir de 11 études cliniques ayant inclus un total de 2341 patients ayant reçu une des deux associations pendant des durées limitées.

Les effets indésirables rapportés au cours de ces études sont bien connus et ne soulèvent pas de commentaires particuliers. Néanmoins, il est à noter des notifications de sensations ébrieuses plus fréquentes sous l'association, notamment chez les patients de plus de 75 ans. Ainsi, une mise en garde au niveau du RCP (rubrique 4.4) concernant l'incidence élevée des sensations ébrieuses chez notamment les patients de plus de 75 ans a été rajoutée.

Il y a lieu de noter l'absence d'étude chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Aussi, les contre-indications et les mises en garde au niveau du RCP ont été alignées sur celles des autres associations fixes d'ARAI et d'HCTZ.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif dans l'indication du « traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan seul » sur la base d'une efficacité démontrée pour l'association fixe 20 mg/12,5 mg chez les non-répondeurs à la monothérapie à la dose recommandée de 20 mg d'olmésartan et d'un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Même si le bénéfice d'un passage à l'association fixe 20 mg/25 mg chez les patients insuffisamment contrôlés par 20 mg/12,5 mg n'a pas été formellement étudié, au vu des résultats des études comparatives, il a été considéré qu'il y avait un gain d'efficacité pour le dosage 20 mg/25 mg par rapport au dosage 20 mg/12,5 mg et que son profil de sécurité d'emploi restait acceptable même si l'on a pu observer une augmentation de l'incidence des sensations ébrieuses notamment chez les sujets âgés de plus de 75 ans.

CONCLUSION

L'autorisation de mise sur le marché pour chacune des deux associations fixes proposées a été acceptée au vu des données fournies. En effet, ces associations font déjà partie de la pratique courante et sont d'ailleurs déjà recommandées dans les AMM de l'olmésartan seul au chapitre 4.2 Posologie et mode d'administration du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).