



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

telmisartan

PRITOR 40 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 377 771 7 9)

B/90 (CIP : 34009 371 671 0 9)

PRITOR 80 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 377 772 3 0)

B/90 (CIP : 34009 371 672 7 7)

Laboratoire BAYER SANTE

Code ATC	C09CA07 (Antagoniste de l'angiotensine II)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Hypertension</u> Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. <u>Prévention cardiovasculaire</u> Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant : - une maladie cardiovasculaire athérombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou, - un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/12/1998 Extension d'indication dans la prévention cardiovasculaire : 07/12/2009 Rectificatifs en date du 25/05/2012, 24/10/2012, 18/12/2012 et 29/05/2013 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	C C09 C09C C09CA C09CA07	Système cardiovasculaire Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine Antagonistes de l'angiotensine II Antagonistes de l'angiotensine II non associés telmisartan

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 13/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et d'inscription dans l'extension d'indication dans la prévention cardiovasculaire en date du 20/11/2013, la Commission a considéré que le SMR de PRITOR :

- restait important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte ;
- était important dans la prévention cardiovasculaire des adultes présentant une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ;
- et compte tenu notamment des incertitudes en termes d'augmentation du risque cardiovasculaire observés chez les patients diabétiques de type 2 en cours d'évaluation par l'EMA, la Commission avait considéré qu'elle ne pouvait en l'état actuel des connaissances se prononcer sur le SMR de PRITOR dans la prévention cardiovasculaire des adultes présentant un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée.

Pour rappel, l'extension d'indication « Prévention cardiovasculaire » a été obtenue sur la base des données issues de l'étude ONTARGET et de deux études pivots TRANSCEND et PRoFESS évaluées par la Commission dans son avis du 20/11/2013¹.

En l'absence de nouvelles données, le laboratoire ne sollicite pas l'inscription au remboursement dans l'indication « Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée ». Néanmoins, la commission de la Transparence doit se prononcer dans l'ensemble des indications de PRITOR.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 20/11/2013 relatif à PRITOR. Disponible sur www.has-sante.fr.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :

- une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou,
- un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Hypertension artérielle

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte : une analyse groupée² rétrospective des études PRISMA I et II qui avaient comparé l'efficacité du telmisartan à celle du ramipril sur le statut dipper (baisse de la pression artérielle (PA) nocturne) et sur la variabilité de la PA chez 1 279 patients.

Compte tenu de sa méthodologie, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour cette indication.

4.1.2 Prévention cardiovasculaire

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans la prévention cardiovasculaire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12/04/2009 au 11/04/2015).

Des risques ont été relevés et font l'objet d'un suivi dans le Plan de Gestion de Risque (PGR) :

- Risques identifiés importants : altération de la fonction rénale suite au double blocage du SRAA, sepsis, foetotoxicité et hypoglycémie chez les patients diabétiques ;
- Risques potentiels importants : rhabdomyolyse, augmentation du risque d'atteintes hépatiques dans la population japonaise et tumeurs malignes.

² Gosse P et al. Effect of telmisartan vs. ramipril on 'dipping' status and blood pressure variability: pooled analysis of the PRISMA studies. Hypertens Res. 2014;37(2):151-7.

■ Risque d'entéropathie avec olmésartan

Suite à un signalement par la FDA en 2012³ rapportant des cas graves d'entéropathies sous olmésartan, la CNAMTS a réalisé en mars 2014 une étude⁴ qui a confirmé le sur-risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale chez les patients traités par olmésartan par rapport aux IEC et a de même confirmé l'absence d'un effet de classe (absence de sur-risque pour les six autres sartans disponibles : candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan).

Ce résultat a été concordant avec celui de l'enquête de pharmacovigilance réalisée par l'ANSM sur le risque d'entéropathie au cours de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II à l'exception de l'olmésartan⁵. Le Comité technique de pharmacovigilance a conclu que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à l'existence d'un signal d'entéropathies avec les sartans autres qu'olmésartan, et a souhaité faire figurer en rubrique « 4.8 Effets indésirables » la mention « diarrhée aiguë » dans l'ensemble des RCP des sartans.

■ Risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2

Suite au risque cardiovasculaire relevé chez les patients diabétiques de type 2 par le CHMP et le PRAC, la Commission avait considéré lors de sa dernière évaluation qu'il existait des incertitudes concernant l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 traités par telmisartan.

En 2013, le CHMP a considéré qu'il n'existait pas de lien de causalité entre la prise de telmisartan et l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Par ailleurs, le PRAC a considéré qu'il n'y a pas de preuve pour exclure ce risque totalement et qu'il devait continuer d'être évalué dans les prochains PSURs.

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont concerné notamment les rubriques :

- 4.3 « Contre-indications » : ajout d'une contre-indication avec les médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73m²).
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde concernant le risque d'hypoglycémie sous telmisartan chez les patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques.
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout de la digoxine et d'une mention concernant le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren.
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout des effets « somnolence », « toux », « pneumopathie interstitielle », « myopie aiguë » et « glaucome aigu à angle fermé ».

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), PRITOR a fait l'objet de 164 329 prescriptions.

PRITOR est majoritairement prescrit dans les hypertensionnelles essentielles (76% des prescriptions) par les médecins généralistes (88% des prescriptions).

³ Derosa G, Cicero AFG, Carbone A et al. Results from a 12 months, randomized, clinical trial comparing an olmesartan/amlodipine single pill combination to olmesartan and amlodipine monotherapies on blood pressure and inflammation. Eur J Pharm Sci 2014 ;51:26-33.

⁴ Document Cnamts/DSSES/DESP. Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies. Compléments apportés à l'étude : Entéropathies associées à la prise d'olmésartan. 2014.

⁵ ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015113. Décembre 2015

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c9d11e8abcbbcbdaabdd5f9b7934ade.pdf

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{6,7,8} et la prévention cardiovasculaire⁹ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier la place des sartans dans la stratégie de prise en charge de ces pathologies.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▮ PRITOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients présentant une hypertension artérielle.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRITOR reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

5.1.2 Prévention cardiovasculaire

- ▮ Les affections cardiovasculaires peuvent engager le pronostic vital.
 - ▮ PRITOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.
 - ▮ La non-infériorité du telmisartan par rapport au ramipril a été démontrée dans l'étude ONTARGET en termes de morbi-mortalité chez des patients âgés de 55 ans et plus et à haut risque cardiovasculaire (*avec antécédents de coronaropathie, d'artériopathie périphérique, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée*).
- Les incertitudes liées à l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire observé chez les patients diabétiques de type 2 ont été levées par le CHMP et continuent d'être étroitement surveillées dans les prochains PSUR du telmisartan.
- En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (patients diabétiques) et secondaire (patients avec antécédents d'événements cardiovasculaires) est important.

⁶ Haute Autorité de Santé (HAS) – Société Française d'HyperTension Artérielle (SFHTA). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

⁷ 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..

⁸ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

⁹ European Society of Cardiology. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37:2315-2381.

- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de sante publique :

En l'absence de nouvelles données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRITOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la prévention cardiovasculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRITOR :

- reste important dans la prévention cardiovasculaire des adultes présentant une maladie cardiovasculaire athérombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique),
- est important dans la prévention cardiovasculaire des adultes présentant un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée.

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 les indications :

- « Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte »
- « Prévention cardiovasculaire des adultes présentant une maladie cardiovasculaire athérombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication :

- « Prévention cardiovasculaire des adultes présentant un diabète de type 2 avec atteinte d'organe cible documentée »

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

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