



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juin 2017

telmisartan / hydrochlorothiazide

MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 377 765 7 8)

B/90 (CIP : 34009 377 766 3 9)

MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 377 768 6 8)

B/90 (CIP : 34009 377 769 2 9)

MICARDISPLUS 80 mg/25 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 385 270 3 2)

B/90 (CIP : 34009 385 273 2 2)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	C09DA07 (antagoniste de l'angiotensine II et diurétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg : 19/04/2002 MICARDISPLUS 80 mg/25 mg : 27/03/2008 Rectificatifs d'AMM en date du 25/05/2012, 03/07/2012, 24/10/2012, 30/05/2013 et 04/09/2014 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	C C09 C09D C09DA C09DA7	Système cardiovasculaire Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine Antagonistes de l'angiotensine II en association Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques telmisartan et diurétiques

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 01/11/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 03/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de MICARDISPLUS restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle »

MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg et MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg :

« L'association à doses fixes MICARDISPLUS (40 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide – pour MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg – 80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide – pour MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. »

MICARDISPLUS 80 mg/25 mg :

« L'association à doses fixes MICARDISPLUS (80 mg de telmisartan / 25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité du telmisartan dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

- Deux études de phase IV ouvertes^{1,2} ayant évalué l'effet sur la pression artérielle du telmisartan seul (40 ou 80 mg) ou en association avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (N = 863 et 25 882 patients).
- Une méta-analyse³ de 8 essais cliniques randomisés (n=4 101 patients) ayant comparé l'effet de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide sur la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique à celui d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (losartan, candesartan et valsartan) associés à l'hydrochlorothiazide.

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

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12/04/2015 au 11/04/2016). Au cours de cette période, des signaux concernant le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren ont été relevés et ont fait l'objet de modifications du RCP.

■ Depuis le dernier avis par la Commission, des cas graves d'entéropathies (atteintes de l'intestin associées à une malabsorption) liés à un traitement par olmésartan ont été rapportés à la suite d'une publication d'une étude américaine de 2012 par l'agence de santé américaine (FDA)⁴. Une étude complémentaire réalisée par la CNAMTS en date du 18 mars 2014 confirme le risque supérieur relatif d'hospitalisation pour malabsorption intestinale chez les patients traités par olmésartan par rapport aux IEC⁵. De même, cette étude confirme que seul l'olmésartan est associé à un sur-risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale. Pour les six autres sartans disponibles (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan) ce sur-risque n'a pas été retrouvé. Ce résultat est concordant avec les données actuelles de la littérature.

■ 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 des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m²).
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précautions d'emploi concernant le risque d'hypoglycémie sous telmisartan chez les patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques et le risque de réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé sous hydrochlorothiazide.

¹ Parati G et al. The effects of telmisartan alone or with hydrochlorothiazide on morning and 24-h ambulatory BP control: results from a practice-based study (SURGE 2). *Hypertens Res.* 2013;36:322-327.

² Redon J et al. The effects of telmisartan alone or in combination with hydrochlorothiazide on morning home blood pressure control: the SURGE 2 practice-based study. *Blood Press.* 2013;22(6):377-85.

³ Takagi H et al. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):3062-5.

⁴ 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.

⁵ 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.

- 4.8 « Effets Indésirables » : ajout de l'effet « pneumopathie interstitielle ».

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), MICARDISPLUS a fait l'objet de 383 317 prescriptions.

MICARDISPLUS est majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (86% des prescriptions).

MICARDISPLUS est majoritairement prescrit par les médecins généralistes (92 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{6,7,8}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/11/2013, la place de MICARDISPLUS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ HAS-SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

⁷ Mancia G, et al. 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. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. 2011.

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 03/10/2012 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.
- ▮ Les spécialités MICARDISPLUS entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg et MICARDISPLUS 80 mg /12,5 mg sont des médicaments de deuxième intention chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan seul.
MICARDISPLUS 80 mg/25 mg est un médicament de troisième intention chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg (telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) ou chez des patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

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

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.