

EVALUATIE rapport dag 60

KINZALKOMB 80 mg/25 mg tabletten
28 tabletten 80 mg + 25 mg
56 tabletten 80 mg + 25 mg
98 tabletten 80 mg + 25 mg

oraal

C09DA
telmisartan + hydrocloorthiazide

registratie

Titul.: Bayer Healthcare
Delegation of Power : -

reg.n°: EU/1/02/214/012
reg. datum: 27-03-2008 (valid.:)

Procedure:

EU - central - compl.

contract.

BAYER, Louizalaan 143, 1050 BRUSSEL

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

KINZALKOMB 80 mg/25 mg tabletten

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

telmisartan + hydrocloorthiazide, 80 mg + 25 mg

1.3. galenische vorm

tabletten

1.4. primaire verpakking

PA/Al/PVC blister

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

28/56/98 tabletten

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

| Specialiteit | Verpakking | Vergoedbaar | Vergoedingsvoorwaarden |
|-----------------------------|--------------|-------------|-------------------------|
| KINZALKOMB 80 mg/12,5 mg | 56 tabletten | Ja | Hoofdstuk IV ,§ 3620000 |
| KINZALKOMB 80 mg/12,5 mg | 98 tabletten | Ja | Hoofdstuk IV ,§ 3620000 |
| KINZALKOMB 80 mg/12,5 mg | 28 tabletten | Ja | Hoofdstuk IV ,§ 3620000 |
| KINZALKOMB 40 mg/12,5 mg | 28 tabletten | Ja | Hoofdstuk IV ,§ 3620000 |

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

C09DA

| Bestaande ATC code | ATC code binnen het forfait |
|--------------------|-----------------------------|
| | |

1.9. identiteit van de aanvrager

BAYER

Louizalaan 143

1050 BRUSSEL

delegation of power: -

1.10. registratie

n° : EU/1/02/214/012

datum : 3/27/2008

uiterste geldigheidsdatum :

statuut en gevolgde procedure :

EU - central - compl.

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum)

Indicaties:

Behandeling van essentiële hypertensie.

Kinzalkomb is als combinatiepreparaat (80 mg telmisartan 725 mg hydrochloorthiazide) geïndiceerd bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Kinzalkomb 80 mg/12,5 (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) of patiënten die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk ingenomen.

Dosering en wijze van toediening:

Volwassenen

Kinzalkomb dient éénmaal daags met een drank, al dan niet bij het voedsel te worden ingenomen door patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen. Individuele titratie met beide componenten afzonderlijk wordt aanbevolen, alvorens over te gaan op de vaste doseringscombinatie. Indien het vanuit klinisch oogpunt is aangewezen, kan direct overstappen van de monotherapie naar de vaste combinaties worden overwogen.

Kinzalkomb 80 mg/25 mg kan worden toegediend aan patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg of in patiënten die in de voorgeschiedenis gestabiliseerd zijn met telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk toegediend.

Kinzalkomb is ook verkrijgbaar in de sterkten 40 mg/12,5 mg en 80 mg/12,5 mg.

Nierinsufficiëntie: Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags een tablet Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg. Kinzalkomb is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiazide-diuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Ouderen: Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Kinderen en jongeren: Kinzalkomb wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

| INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID | | | |
|------------------------------------|---|---|-----------------|
| type specialiteit | Klasse 2 | | |
| Vergoedingsvoorwaarden | Hoofdstuk IV ,§ 3620000 Code M : blanco G, C : niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : Grootste individuele verpakking zie KB 21.12.2001 Art. 95 §1 b) | | |
| Referentierugbetaling | Niet van toepassing | Referentie : - | |
| Vergoedingscategorie en – groep | B - 224 | Omschrijving : I.4.14 Antagonisten van angiotensine II-receptoren | |
| basis van tegemoetkoming (EURO) | Zie tabel infra | | |
| | | Bedrijf | ECONOM |
| ter informatie | verkoopprijs publiek (EURO) | Zie tabel infra | Zie tabel infra |
| | verkoopprijs buiten bedrijf (EURO) | Zie tabel infra | Zie tabel infra |

| Naam specialiteit | | Bedrijf Publieksprijs (incl. BTW) en basis van tegemoetkoming | Bedrijf Af-fabrieksprijs (excl. BTW) | ECONOM Publieksprijs (incl. BTW) | ECONOM Af-fabrieksprijs (excl. BTW) |
|---------------------------|--------------|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Kinzalkomb 80 mg/25 mg | 28 tabletten | 43,21 | 30,65 | Niet toegekend | Niet toegekend |
| Kinzalkomb 80 mg/25 mg | 56 tabletten | 59,01 | 45,10 | Niet toegekend | Niet toegekend |
| Kinzalkomb 80 mg/25 mg | 98 tabletten | 95,87 | 78,65 | Niet toegekend | Niet toegekend |

3. Evaluatie

Het dossier betreft een aanvraag tot opname van Kinzalkomb 80 mg/ 25 mg in verpakking van 28, 56 en 98 tabletten op de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten. Het is een uitbreiding van de bestaande gamma.

Dit geneesmiddel is hetzelfde als Micardis Plus 80 mg/ 25 mg die werd kort geleden onderzocht bij de CTG.

3.1 Toepassingsgebied

Kinzalkomb 80 mg/ 25 mg is aangewezen in de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Kinzalkomb 80/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) of patiënten die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk ingenomen.

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Een verhoogde bloeddruk is waarschijnlijk het belangrijkste algemene gezondheidsprobleem in ontwikkelde landen. Hypertensie is een van de voornaamste risicofactoren voor coronaire aandoeningen en beroerten en is verantwoordelijk van ongeveer 50 % van overlijden in de Europese Unie. In 2007 werden de aanbevelingen van de WGO en ISH (International Society of Hypertension) aangenomen door het Belgisch Hypertensie Comité (1). Deze aanbevelingen definiëren arteriële hypertensie volgens de hieronder vermelde criteria:

Tabel 1: Definitie en classificatie van hypertensie

| | SBD (mmHg) | | DBD (mmHg) |
|-------------------------------------|------------|--------|------------|
| Optimale bloeddruk | <120 | en | <80 |
| Normale bloeddruk | 120-129 | en/ of | 80-84 |
| Hoognormale bloeddruk | 130-139 | en/ of | 85-89 |
| Hypertensie graad 1 | 140-159 | en/ of | 90-99 |
| Hypertensie graad 2 | 160-179 | en/ of | 100-109 |
| Hypertensie graad 3 | ≥180 | en/ of | ≥110 |
| Geïsoleerde systolische hypertensie | ≥140 | en | <90 |

3.1.2. Epidemiologische gegevens

In de wereld schat men dat 20-25 % van volwassenen lijden aan arteriële hypertensie. Dit betekent ongeveer 2 miljoen patiënten voor België.

Volgens een studie van Kearny et al (2) kan men verwachten dat 29,2 % van de wereldbevolking (29,0 % van de mannen en 29,5% van de vrouwen) zullen lijden aan hypertensie in 2025 (in vergelijking met 26,4% in 2000). Dit betekent dat het totale aantal patiënten met hypertensie zal stijgen tot ongeveer 1,5 miljard wereldwijd bij 2025. De prevalentie van hypertensie stijgt ook met leeftijd en bereikt 60 % van de bejaarde mensen. Hypertensie wordt beschouwd als de tweede oorzaak van voortijdig overlijden in het Westen en als de voornaamste oorzaak van cardiovasculaire sterfte. Cardiovasculaire aandoeningen zijn verantwoordelijk voor 45% van de sterfgevallen in België.

Volgens een enquête van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid in 2004 (3) over de prevalentie van chronische ziekten in België was de prevalentie van hypertensie 13,6% bij vrouwen van alle leeftijden en 10,9% bij mannen van alle leeftijden. Dit werd respectievelijk 36,4% en 30,7% bij mensen ≥ 65 jaar.

Volgens een studie uitgevoerd in 5 gewesten van België (4) zijn 80% van de patiënten met hypertensie behandeld maar alleen 38% zijn goed gecontroleerd bij hun behandeling. Volgens de schrijver van de publicatie zou de onvoldoende beheersing van de bloeddruk het gevolg zijn van het feit dat het arts de behandeling niet genoeg aanpast.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Het doel van de behandeling is het totale cardiovasculaire risico van de patiënt met arteriële hypertensie te verlagen.

Eerst dienen niet-farmacologische maatregelen genomen te worden zoals: vermagering in geval van overgewicht, zoutbeperking tot < 6g per dag, vermindering van alcohol consumptie, rookstop, regelmatige fysieke activiteit. De instelling van een farmacologische behandeling zal gebaseerd zijn op de risicostratificatie van de patiënt en zijn bloeddruk. Zie onderstaande tabel gebaseerd op "De nieuwste richtlijnen(2007) voor de aanpak van hypertensie volgens de Europese verenigingen voor hypertensie en cardiologie." (1)

Tabel 2

| Andere risico factoren | Normaal BD | Hoognormaal BD | Graad 1 HT | Graad 2 HT | Graad 3 HT |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|
| Geen | - | - | Nfm enkele maanden. Nadien farmaca ¹ . | Nfm enkele maanden. Nadien farmaca ¹ . | Nfm en onmiddellijk farmaca |
| 1-2 risicofactoren | Nfm | Nfm | Nfm enkele maanden. Nadien farmaca ¹ . | Nfm enkele maanden. Nadien farmaca ¹ . | Nfm en onmiddellijk farmaca |
| ≥3 risicofactoren, metabool syndroom of orgaanweerslag | Nfm | Nfm en overweeg farmaca | Nfm en farmaca | Nfm en farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca |
| Diabetes | Nfm | Nfm en farmaca | Nfm en farmaca | Nfm en farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca |
| Cardiovasculaire of nieraandoening | Nfm en onmiddellijk farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca | Nfm en onmiddellijk farmaca |

Nfm: niet-farmacologische maatregelen; 1 farmacon in geval van ongecontroleerde bloeddruk

De farmacologische behandeling moet stapsgewijs ingesteld worden. Vijf majeure klassen van antihypertensieve geneesmiddelen zijn beschikbaar voor de start en het onderhoud van de behandeling: de thiazidediuretica, de calciumantagonisten, de angiotensineconverterend enzym –remmers, de angiotensine II receptorenantagonisten en de β blokkers. Hun doeltreffendheid om cardiovasculaire complicaties te verminderen werd aangetoond. Een nieuwe klasse van antihypertensieve geneesmiddel is beschikbaar sinds kort in België: selectieve remmers van humaan renine (aliskiren).

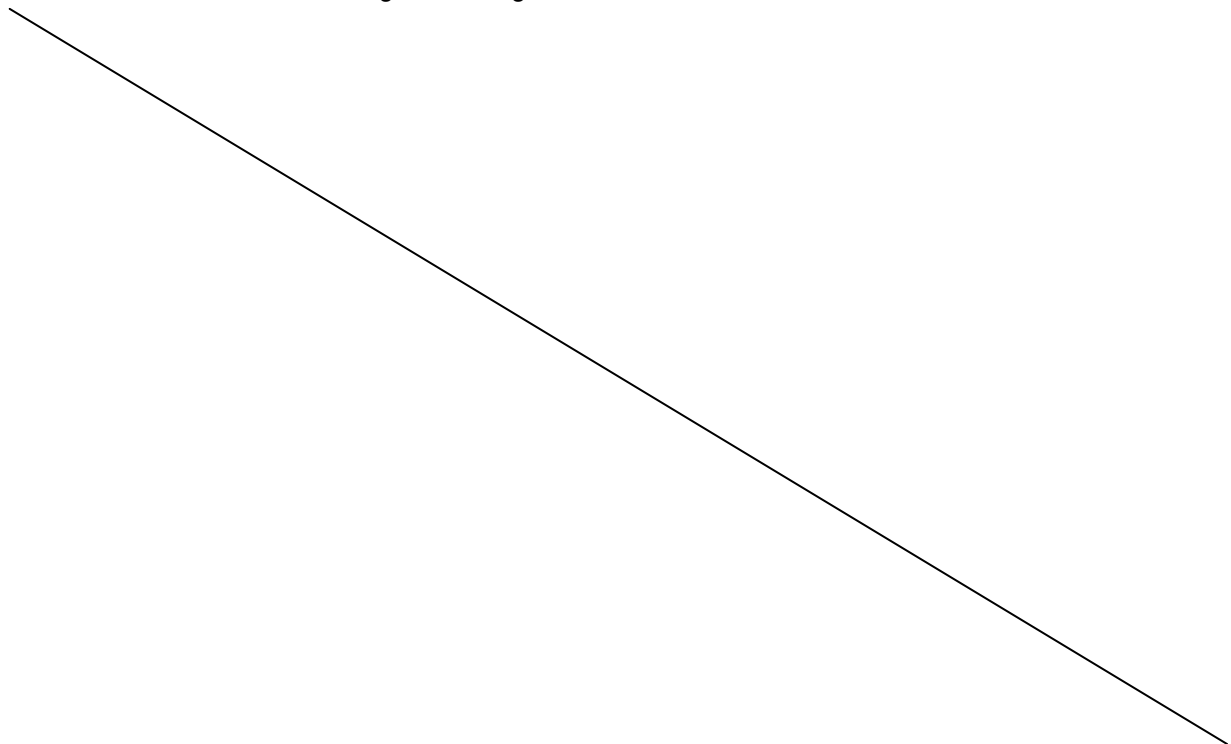
De keuze van een specifieke behandeling hangt af van een aantal factoren zoals: het cardiovasculaire risicoprofiel, de aanwezigheid van orgaanbeschadiging, diabetes en geassocieerde cardiovasculaire of renale pathologie, mogelijke interacties met andere medicaties, andere aandoeningen die het gebruik van bepaalde klassen beperken, vorige ervaring met de medicatie en de terugbetaling voorwaarden.

De voorkeur wordt ook gegeven aan langwerkende producten die slechts éénmaal per dag dienen te worden ingenomen.

De behandeling kan beginnen met een monotherapie of een associatie. Monotherapie wordt minder gebruikt en de voorkeur gaat naar combinatietherapie aan lage dosis bij de start van de behandeling om nevenwerkingen te verminderen vooral bij hypertensie graad 2 en 3 of graad 1 met hoog of zeer hoog cardiovasculair risico. Het nadeel van de combinatiebehandeling is dat één van de twee geneesmiddelen kan nutteloos zijn zonder dat men het weet. Op de andere kant, het lager risico op nevenwerkingen en het comfort van combinatie verbeteren de therapietrouw en de adherentie van de patiënt tegenover zijn behandeling, wat primordiaal is voor de doeltreffendheid van de behandeling.

Verschillende combinaties kunnen beschouwd worden.

Zie onderstaande figuur (1): de meest rationele combinaties worden voorgesteld door volle lijnen. De kaders duiden op klassen waarvan het nut werd aangetoond in gecontroleerde interventietrials.



3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

3.2.1 Werkingsmechanisme

Kinzalkomb is een vaste combinatie van een angiotensine II antagonist, telmisartan, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide (HCT), aan respectieve dosering van 80 mg en 25 mg.

Telmisartan bindt selectief aan AT1-receptor. Het is een langdurige binding die een vermindering van 24 uur van de bloeddruk bevordert.

Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazide diureticum is niet volledig bekend. Het bloeddrukverlagende effect van HCT is het resultaat van een vermindering van het plasmavolume door natriumdepletie en van een vermindering van de vaatweerstand. Inderdaad komt het diuretisch effect voort uit de inhibitie van het actieve transport van de Na^+ ionen van de niertubuli naar het bloed, wat de opname van Na^+ verhindert. HCT lijkt eveneens de perifere weerstand te verminderen, wat zich uit in een relaxatie van de vasculaire gladde spieren, die waarschijnlijk verband houdt met een inhiberend effect van het diureticum op de fosfodiesterase.

3.2.2 Plaats in de farmacotherapeutische groep

ATC code : C09DA07 : angiotensine II antagonisten en diuretica

Vaste combinaties van telmisartan en HCT zijn al beschikbaar zoals:

- Kinzalkomb 40 mg/ 12,5 mg in verpakking van 28 tabletten
- Kinzalkomb 80 mg/ 12,5 mg in verpakking van 28, 56 en 98 tabletten
- Micardis Plus 40 mg/ 12,5mg in verpakking van 28 tabletten
- Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg in verpakking van 28, 56 en 98 tabletten

Bovendien wordt tegenwoordig een dossier over Micardis Plus 80 mg/ 25 mg onderzocht bij de CTG.

Andere vaste combinaties van angiotensine II antagonisten en HCT 25 mg zijn ook beschikbaar in België:

- Co-Approvel : Irbesartan 300 mg + HCT 25 mg in verpakking van 28 en 98 tabletten
- Co-Diovane: Valsartan 160 mg + HCT 25 mg in verpakking van 28 en 98 tabletten
- Cozaar Plus: Losartan 100 mg + HCT 25 mg in verpakking van 98 tabletten
- Loortan Plus : Losartan 100 mg + HCT 25 mg verpakking van 98 tabletten
- Belsar Plus: Olmesartan 20 mg + HCT 25 mg in verpakking van 28 en 98 tabletten
- Olmetec Plus:Olmesartan 20 mg + HCT 25 mg in verpakking van 28 en 98 tabletten

3.2.3 Voorgestelde posologie en toedieningswijze

De aanbevolen posologie is één tablet per dag.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Het dossier bevat 4 klinische studies:

- een dubbele-blinde fase III studie, telmisartan 80mg/ HCT 25mg vs telmisartan 80mg/ HCT 12,5mg (studie 502.480)
- een vervolgstudie van de vorige studie (studie 502.491)
- 2 dubbele-blinde, fase IV studies, telmisartan 80mg/ HCT 25mg vs valsartan 160mg/ HCT 25mg vs placebo (studies 502.421 en 502.476)

Publicaties zijn beschikbaar voor studies 502.421 en 502.476.

3.3.1.1. Werkzaamheid

- **kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd**

Tabel 3 : Studies beschrijving

| Studie | Design | Populatie | Aantal patiënten | Behandeling | Behandelings duur | Primaire eindpunt | Secundaire eindpunten | Jadad |
|-------------|----------------------|---|------------------|--|---|--|---|-------|
| 502.480 | RCT, DB, multicentre | Patiënten ≥ 18 jaar, met hypertensie en DBD ≥ 90 mmHg op het einde van inlooperperiode | 713 | Telmi 80/ HCT 25 (n= 361) vs Telmi 80/ HCT 12,5 (n=352) | Inlooperperiode: 6 weken Behandeling : 8 weken | ↓van zittende DBD na 8 weken behandeling | ↓van zittende SBD ↓van opstaan DBD/SBD Proportie van patiënten met een gecontroleerde DBD Proportie van patiënten die DBD- en SBD-respons bereiken | 5 |
| 502.491 | geopend, multicentre | Patiënten die hadden studie 502.480 beëindigd | 432 | Telmi 80/ HCT 25 | 26 weken | Proportie van patiënten met een gecontroleerde DBD na 26 weken | ↓van zittende DBD/ SBD Proportie van patiënten die DBD- en SBD-respons bereiken Proportie van patiënten per cat. (TA optimale, N , hoog N, en hoog bloeddruk) | NA |
| 502.476 (5) | RCT, DB, multicentre | Patiënten met hypertensie. graad 1 of 2 en DBD ≥ 95 mmHg op het einde van inlooperperiode | 1.185 | Telmi 80/ HCT 25 (n=528) vs Valsar160/HCT (n=523) vs placebo (n=130) | Inlooperperiode : 3-4 weken Behand : 8 weken (2 w telmi of valsar dan 6 weken + HCT) | ↓van zittende DBD/ SBD na 8 weken behandeling | | 5 |
| 502.421 (6) | RCT, DB, multicentre | Patiënten met hypertensie. graad 1 of 2 en DBD ≥ 95 mmHg op het einde van inlooperperiode | 1.109 | Telmi 80/ HCT 25 (n=485) vs Valsar160/HCT (n=498) vs placebo (n=126) | Inlooperperiode : 3-4 weken Behand : 8 weken (2 w telmi of valsar dan 6 weken + HCT) | ↓van zittende DBD/ SBD na 8 weken behandeling | | 5 |

RCT: randomised controlled trial; DBD: diastolisch bloeddruk; SBD: systolisch bloeddruk

- **comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen (in functie van de Belgische situatie)**

In studie 502.480 wordt Kinzalkomb 80/ 25 vergeleken met Kinzalkomb 80/12,5 om de superioriteit van de eerste combinatie te bewijzen in de controle van hypertensie.

In studies 502.476 en 502.421 wordt Telmisartan 80/ HCT 25 vergeleken met Valsartan 160/ HCT 25 en placebo om de superioriteit van Kinzalkomb in vergelijking met placebo te bewijzen en zijn non-inferioriteit of superioriteit in vergelijking met valsartan 160 / HCT 25 aan te tonen. De keuze van een comparator die bevat een vaste combinatie van een angiotensine II antagonist en 25 mg HCT blijkt aangepast gebaseerd op de resultaten van de ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) studie. Inderdaad worden hogere doseringen van HCT geassocieerd met andere antihypertensieve agenten sinds deze publicatie.

- **Bestudeerde populatie en doelgroep**

Studie 502.480 :

- Patiënten ≥ 18 jaar met essentiële hypertensie, behandeld met 1-3 verschillende geneesmiddelen en die onvoldoende gecontroleerd waren of liever gezegd met een zittende DBD ≥ 95 mmHg bij monotherapie of ≥ 90 mmHg bij multitherapie.
- De patiënten hadden steeds een DBD ≥ 90 mmHg na het stoppen van hun gewone behandeling en 6 weken behandeling met Telmisartan 80/ HCT 12,5.

Studies 502.421 en 502.476:

Patiënten met essentiële hypertensie en een DBD ≥ 95 mmHg op het einde van een inlooperperiode (3-4 weken onder placebo)

- **Weerhouden werkzaamheidscriteria**

Studie 502.480:

Primair eindpunt: vermindering van zittende DBD 24 uur na de laatste inname van geneesmiddel in vergelijking met de basale waarde (na 8 weken behandeling).

Studie 502.491:

Primair eindpunt: proportie patiënten die DBD-controle bereiken (patiënten met een zittende DBD < 90 mmHg) na 6 maanden behandeling.

Studies 502.421 en 502.476:

Primair eindpunt: vermindering van zittende DBD en SBD na de laatste inname van geneesmiddel in vergelijking met de basale waarde (na 8 weken behandeling).

- **Resultaten van de belangrijkste studies**

Studie 502.480:

De analyse van het primaire eindpunt wijst een vermindering van de zittende DBD aan in de telmisartan 80/HCT 25 groep van 7,1 mmHg in vergelijking met 5,5 mmHg in de telmisartan 80 / HCT 12,5 groep. Het verschil in diastolische bloeddruk was -1,6 mmHg (95% betrouwbaarheidsinterval van -2,5 tot -0,6 mmHg; $p=0,0013$) in het voordeel van het combinatiepreparaat T80/H25. Een verschil van -2,8 mmHg (95% betrouwbaarheidsinterval van -4,2 tot -1,3 mmHg; $p=0,0002$) is ook geobserveerd voor de SBD (zie de figuur hieronder). De behandeling met het combinatiepreparaat T80/H25 was dus superieur aan behandeling met het combinatiepreparaat T80/H12,5.

Studie 502.491:

71,6% van de patiënten hadden een gecontroleerde diastolische bloeddruk na 6 maanden behandeling. Dit was 20 % meer dan op het einde van studie 502.280.

Het studieprotocol voorziet een additionele antihypertensieve behandeling in geval van DBD ≥ 90 mmHg. 17,4% van de patiënten kregen een aanvullend geneesmiddel. In deze sub-groep was de DBD gecontroleerd na 6 maanden behandeling bij 38,8 % van de patiënten.

Studies 502.421 en 502.476:

Telmisartan 80/HCT 25 en Valsartan 160/HCT 25 verminderen kenmerkend de zittende bloeddruk in vergelijking met placebo. Bovendien, in studies 502.476 en 502.421, veroorzaakt telmisartan 80/HCT 25 een additionele vermindering van de zittende DBD (1,2 en 1,8 mmHg respectievelijk) en de zittende SBD (2,1 en 2,8 mmHg respectievelijk) in vergelijking met Valsartan 160/HCT25. Dit verschil is statistisch en klinisch relevant.

Tabel 4: Resultaten van studies 502.476 en 502.421

| | Telmi/HCT | Valsar/HCT | Placebo |
|------------------------|------------------|------------------------|----------------------------|
| Studie 502.476 | | | |
| Basale DBD | 101,8 | 101,6 | 101,3 |
| Finale DBD | 83,5 | 84,6 | 95,3 |
| Verandering | -18,3 | -17,0 | -6,0 |
| Vergelijking met T/HCT | | -1,2 (p=0,0254) | -12,1 (<0,0001) |
| Basale SBD | 154,1 | 154,9 | 152,2 |
| Final SBD | 129,5 | 132,1 | 149,1 |
| Verandering | -24,6 | -22,9 | -3,1 |
| Vergelijking met T/HCT | | 2,1 (p=0,0174) | -20,6 (p<0,0001) |
| Studie 502.421 | | | |
| Basale DBD | 101,8 | 101,9 | 101,9 |
| Finale DBD | 84,2 | 85,8 | 95,1 |
| Verandering | -17,6 | -16,1 | -6,8 |
| Vergelijking met T/HCT | | -1,8 | -10,8 |
| Basale SBD | 154,6 | 154,3 | 154,6 |
| Final SBD | 130,5 | 133,2 | 150,1 |
| Verandering | 24,0 | -21,2 | -6,8 |
| Vergelijking met T/HCT | | -2,8 | -10,8 |

3.3.1.2. Bijwerkingen

Er werden geen klinische belangrijke verschillen in bijwerkingsprofielen tussen telmisartan 80/ HCT 25 en telmisartan 80/ HCT 12,5 waargenomen. In het bijzonder werd er geen toegenomen incidentie van hypokalemie, hartkloppingen, aritmieën of erectiele dysfunctie.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

- **Gebruiksbeperkingen van de specialiteit (contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgen, etc.)**

Kinzalkomb 80 mg/ 25 mg is gecontra-indiceerd bij

- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- cholestasis en galwegobstructie
- hypercalciëmie
- refractaire hypokaliëmie
- tweede en derde trimester van zwangerschap en borstvoeding
- overgevoeligheid voor sulfonamide
- overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

De verschillende verpakkingen voorgesteld blijken aangepast voor de invoering en het onderhoudsbehandeling van essentiële hypertensie.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Niveau I

De dubbel-blinde vergelijkende studie 502.480 heeft aangetoond de superioriteit van telmisartan 80/25 op telmisartan 80/12,5 om de diastolische bloeddruk te verminderen na 8 weken, effect dat werd bevestigd na 6 maanden additionele behandeling in studie 502.491.

Bovendien hebben studies 502.476 en 502.421 de non inferioriteit van telmisartan 80/25 in vergelijking met valsartan 160/25 aangetoond in de behandeling van arteriële hypertensie.

3.4. Budgettaire impact

De vergoedingsbasis voorgesteld door de firma is gelijk aan deze voor de reeds terugbetaalde Kinzalkomb 80 mg/ 12,5 mg.

Elke omschakeling van voorschriften van een geneesmiddel naar de andere zal dus geen additionele kosten voor het RIZIV voortbrengen.

De inschrijving van Kinzalkomb 80 mg/ 25 mg op de lijst van vergoedbare specialiteiten zal dus geen budgettaire impact hebben of een gunstig effect als men rekening houdt van het aantal patiënten die anders zullen een andere additionele behandeling nodig hebben.

| Verpakking | Kinzalkomb 80/12,5 (PP €) | Kinzalkomb 80/25 (PP €) | Micardis Plus 80/25 (PP €) |
|------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 28 ta | 43,21 | 43,21 | 43,21 |
| 56 ta | 59,01 | 59,01 | 63,24 |
| 98 ta | 95,87 | 95,87 | 95,87 |

Men merkt op dat de voorgestelde prijs voor de verpakking van 56 tabletten Kinzalkomb lager is dan de Micardis Plus verpakking.

4. Algemene conclusie

1. Kinzalkomb 80 mg/ 25 mg is aangewezen in de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende gecontroleerd wordt met Kinzalkomb 80/12,5 mg of bij patiënten die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk ingenomen.
2. De resultaten van de klinische studies voorgesteld in het dossier hebben aangetoond de superioriteit van de vaste combinatie telmisartan 80/25 in de behandeling van arteriële hypertensie in vergelijking met telmisartan 80/12,5 en valsartan 160/25.
3. De verschillende verpakkingen hier voorgesteld zijn aangepast voor de aandoening
4. Gebaseerd op de voorgestelde vergoedingsbasis door de firma verwacht men geen budgettaire meerkost voor het RIZIV.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. * Fagard. R et al. De nieuwste richtlijnen (2007) voor de aanpak van hypertensie volgens de Europese verenigingen voor hypertensie en cardiologie. Tijdschr. voor Geneeskunde, 63, nr22, 2007
2. Kearny PM et al. Global burden of hypertension:analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-223.
3. * Enquête de Santé belge par interview (section maladies chroniques).
<http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epifr/crospfr/hisfr/his04fr/his22fr.pdf>
4. * Fagard RH et al. Survey on treatment of hypertension and implementation of the World Health Organization / International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. J. Hypertens 20(7):1297-1302, 2002.
5. White WB et al. Effects of angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide 25 mg once daily for the treatment of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich)8(9):626-633,2006
6. White WB et al. Effects of angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide: a large, confirmatory trial. Blood Press Monit 13(1): 21-27,2008

★ Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma

6. Vragen aan de firma (facultatief)

Dit rapport werd opgesteld rekeninghoudend met de Interne Kwaliteitsprocedure; een tweede lezing door een onafhankelijke interne deskundige was van toepassing voor dit rapport.