

EVALUATION rapport jour 60

MICARDIS PLUS 80 mg/25 mg
28 comprimé non sécable 80 mg + 25 mg
56 comprimé non sécable 80 mg + 25 mg
98 comprimé non sécable 80 mg + 25 mg

oraal

C09DA07
telmisartan + hydrochlorothiazide

enregistrement

Titul.: Boehringer Ingelheim International GmbH
Delegation of Power : -

reg.n°: EU/1/02/213/018
reg. date: 27-03-2008

Procédure:

EU - central - compl.

-

contract.

SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, avenue Ariane 16, 1200 BRUXELLES

1. Identification de la spécialité

1.1. nom complet de la spécialité

MICARDIS PLUS 80 mg/25 mg

1.2. principe(s) actif(s) et dosage

telmisartan 80 mg + hydrochlorothiazide 25 mg

1.3. forme galénique

comprimé non sécable

1.4. emballage primaire

PA/alu/PVC blister

1.5. volume total contenu dans le conditionnement destiné à la vente

28 comprimés non sécables

56 comprimés non sécables

98 comprimés non sécables

1.6. autres conditionnements enregistrés et leur statut de remboursement à la date de la présente demande

| Spécialité | Conditionnement | Remboursable | Conditions de Remboursement |
|---------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Micardis plus | comprimés, 28 x 40 mg/12,5 mg | oui | Chap. IV ; § 3620000 |
| Micardis plus | comprimés, 28 x 80 mg/12,5 mg | oui | Chap. IV ; § 3620000 |
| Micardis plus | comprimés, 56 x 80 mg/12,5 mg | oui | Chap. IV ; § 3620000 |
| Micardis plus | comprimés, 98 x 80 mg/12,5 mg | oui | Chap. IV ; § 3620000 |

1.7. voie d'administration

oraal

1.8. code ATC

C09DA07

| | |
|-------------------|---|
| Code ATC existant | Code ATC inclu dans la forfaitarisation |
|-------------------|---|

1.9. identification du demandeur

SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V

avenue Ariane 16

1200 BRUXELLES

delegation of power: -

- 1.10. enregistrement
n° : EU/1/02/213/018
date : 27-03-2008
date limite de validité :
statut et procédure suivie:
EU - central - compl.
-

- 1.11. Notice scientifique (date : 27-03-2008) :

INDICATIONS:

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Adultes :

MicardisPlus doit être utilisé en une seule prise par jour chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. MicardisPlus doit être pris avec de l'eau ou une autre boisson, au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique.

MicardisPlus 80 mg/25 mg peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par MicardisPlus 80 mg/12,5 mg ou chez des patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

MicardisPlus est également disponible sous deux autres dosages : 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg.

Insuffisance rénale : Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée.

Insuffisance hépatique : En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de MicardisPlus 40 mg/12,5 mg en une prise. MicardisPlus n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants et adolescents : MicardisPlus ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans par manque de données concernant sa sécurité et son efficacité dans cette population.

2. Proposition relative au remboursement et justification telle que proposées par la firme

| INSCRIPTION AU REMBOURSEMENT | | |
|--------------------------------------|--|--|
| type spécialité | Classe 2B | |
| Conditions de remboursement | Chapitre IV, § 3620000 Code M : blanco G, C : pas d'application Officine publique, *, ** Unité de tarification: blanco Tranche de tarification: le plus grand conditionnement individuel cfr. AR 21.12.2001 Art. 95 §1 b) | |
| Remboursement de référence | non | |
| Catégorie et groupe de remboursement | B - 224 | I.4.14 les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. |

Micardis Plus 28 x 80mg/25mg

| | | | |
|------------------------------|----------------------|-------|--------------|
| base de remboursement (EURO) | 43,21 | | |
| | | Firme | ECONOM |
| à titre d'information | prix public (EURO) | 43,21 | Pas attribué |
| | prix ex usine (EURO) | - | Pas attribué |

Micardis Plus 56 x 80mg/25mg

| | | | |
|------------------------------|----------------------|-------|--------------|
| base de remboursement (EURO) | 63,24 | | |
| | | Firme | ECONOM |
| à titre d'information | prix public (EURO) | 63,24 | Pas attribué |
| | prix ex usine (EURO) | - | Pas attribué |

Micardis Plus 98 x 80mg/25mg

| | | | |
|------------------------------|----------------------|-------|--------------|
| base de remboursement (EURO) | 95,87 | | |
| | | Firme | ECONOM |
| à titre d'information | prix public (EURO) | 95,87 | Pas attribué |
| | prix ex usine (EURO) | - | Pas attribué |

A titre d'information

Chapitre IV ; § 3620000

De specialiteit wordt terugbetaald als ze wordt gebruikt voor de behandeling van de personen met arteriële hypertensie waarvan de behandeling met de klassieke middelen geen gunstig gevolg heeft gehad of die in die voorwaarden onaanvaardbare nevenwerkingen voor gevolg hadden.

In die gevallen is de machtiging van de adviserend geneesheer afhankelijk van de ontvangst van een geschreven verslag waarin opgenomen zijn: de anamnese van het geval en alle noodzakelijke toelichtingen inzake de vorige behandelingen met vermelding van de aard ervan, de eventueel vastgestelde nevenwerkingen alsmede een uiteenzetting van de redenen die het gebruik van een antagonist van de angiotensine II-receptoren motiveren.

Op basis daarvan reikt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging uit waarvan het model is vastgesteld onder "d" van bijlage III van dit besluit en waarvan de geldigheidsduur tot maximum 12 maanden is beperkt.

De terugbetaling van de voortzetting van de behandeling kan worden gemachtigd voor nieuwe periodes van maximum 60 maanden, op basis van het model "d" behoorlijk ingevuld door de behandelende arts en terugbezorgd aan de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling.

La spécialité est remboursée si elle est utilisée pour le traitement de sujets atteints d'hypertension artérielle qui n'ont pas été favorablement influencés par les thérapeutiques classiques ou ont, dans ces conditions, présenté des effets secondaires inacceptables.

Dans ces cas, l'autorisation du médecin-conseil est subordonnée à la réception d'un rapport écrit, comportant l'anamnèse du cas et toutes les précisions nécessaires au sujet des traitements précédents en mentionnant leur nature, les effets secondaires éventuellement constatés ainsi que l'explication des raisons qui ont motivé le recours à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Sur base de ces éléments, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé sous "d" de l'annexe III du présent arrêté et dont la durée de validité est limitée à 12 mois maximum.

Le remboursement de la poursuite du traitement peut-être accordé pour de nouvelles périodes de 60 mois maximum sur base du modèle "d" dûment complété par le médecin traitant et renvoyé au médecin-conseil de l'organisme assureur.

3. Evaluation

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables de Micardis Plus 80 mg/ 25 mg en conditionnements de 28, 56 et 98 comprimés. Il s'agit d'un élargissement de la gamme existante.

3.1 Domaine d'application

L'association à doses fixes Micardis Plus 80 mg/ 25 mg est indiquée dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous Micardis Plus 80 mg/ 12,5mg (telmisartan 80 mg + hydrochlorothiazide (HCT) 12,5 mg) ou chez les patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'HCT administrés séparément.

3.1.1. Présentation de la pathologie

L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque d'affections coronaires et d'accidents vasculaires cérébraux, responsables d'environ 50% des décès dans l'Union Européenne.

En 2007, le Comité Belge de Lutte contre l'Hypertension (1) a adopté les recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'OMS et de la Société Internationale d'Hypertension adoptée en 1999.

Ces recommandations définissent l'hypertension artérielle selon les critères suivants :

Tableau 1: Définition et classification des niveaux de pression artérielle

| | Systolique (mmHg) | | Diastolique (mmHg) |
|----------------|-------------------|--------|--------------------|
| Optimale | <120 | et | <80 |
| Normale | 120-129 | et/ ou | 80-84 |
| Normale haute | 130-139 | et/ ou | 85-89 |
| HTA grade 1 | 140-159 | et/ ou | 90-99 |
| HTA grade 2 | 160-179 | et/ ou | 100-109 |
| HTA grade 3 | ≥180 | et/ ou | ≥110 |
| HTA systolique | ≥140 | et | <90 |

3.1.2. Données épidémiologiques

Dans le monde, un adulte sur 4-5 souffre d'hypertension artérielle, ce qui correspond à environ 2 millions de patients pour la Belgique.

La prévalence de l'hypertension augmente de façon significative avec l'âge pour atteindre 60 % chez les personnes âgées. L'hypertension artérielle est considérée comme la 2ème cause de décès prématurés en Occident et comme la cause principale de mortalité d'origine cardio-vasculaire. Les affections cardio-vasculaires sont responsables de 45 % des décès en Belgique.

Selon une publication de 2006 (2), basée sur des données d'enquêtes épidémiologiques (BIRNH, MONICA et BELSTRESS) faites en Belgique entre 1980 et 1998, la prévalence de l'hypertension artérielle était de 41 % chez les hommes et de 31 % chez les femmes âgés de 35 à 74 ans.

Selon une autre enquête, faite par l'Institut Scientifique de Santé Publique (3), sur les maladies chroniques, en 2004, en Belgique, la prévalence de l'hypertension artérielle était de 13,6% chez les femmes et de 10,9 % chez les hommes, tous âges confondus. Cette prévalence était de 36,4 % et 30,7 % respectivement chez les individus de ≥ 65 ans.

Selon une étude réalisée en Belgique dans 5 provinces par Fagard et al (4), 80% des patients hypertendus âgés de plus de 55 ans sont traités pharmacologiquement mais seuls 38% d'entre eux ont une tension artérielle normalisée, indiquant un traitement sous-optimal. Selon l'auteur de l'étude, ce niveau de contrôle insuffisant serait essentiellement dû au fait que le médecin traitant n'adapte pas suffisamment le traitement en cas de non-contrôle.

3.1.3. Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux

Le but du traitement est d'obtenir une réduction maximale du risque cardiovasculaire global du patient hypertendu. La normalisation de la pression artérielle doit non seulement être recherchée mais les risques réversibles et les pathologies associées doivent également être traités. En pratique, la pression artérielle devra être diminuée, chez tous les patients, en dessous de 140/ 90 mmHg et, chez les patients à haut risque ou les diabétiques, en dessous de 130/ 80 mmHg.

Des mesures hygiéno-diététiques (MDH) seront prises chez tous les patients: perte de poids en cas de surcharge pondérale, diminution de la consommation de sel (< 6g/ 24h), diminution de la consommation d'alcool, exercice physique régulier, arrêt du tabagisme, diminution de la consommation de graisses saturées et totales.

En cas d'échec l'instauration d'un traitement pharmacologique se fera progressivement, en se basant sur la stratification du risque et la pression artérielle du patient.

Voir le tableau ci-dessous

Tableau 2 : Nouvelles recommandations (2007) des Sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (1)

| Autres facteurs de risque | PA normale | PA normale haute | HTA grade 1 | HTA grade 2 | HTA grade 3 |
|--|---------------------------------|----------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Aucun | - | - | MDH quelques mois puis ttt médicament. | MDH quelques semaines puis ttt médicament | MDH et ttt médicament. immédiat |
| 1-2 facteurs de risque | MDH | MDH | MDH quelques semaines puis ttt médicament. | MDH quelques semaines puis ttt médicament | MDH et ttt médicament. immédiat |
| ≥3 facteurs de risque, syndrome métabolique, atteinte d'organe cible | MDH | MDH et envisager ttt médicament. | MDH et ttt médicament | MDH et ttt médicament | MDH et ttt médicament. immédiat |
| Diabète | MDH | MDH et ttt médicament | MDH et ttt médicament | MDH et ttt médicament | MDH et ttt médicament. immédiat |
| Pathologie cardiovasculaire ou rénale | MDH et ttt médicament. immédiat | MDH et ttt médicament. immédiat | MDH et ttt médicament. immédiat | MDH et ttt médicament. immédiat | MDH et ttt médicament. immédiat |

MDH: mesures hygiéno-diététiques; ttt: traitement

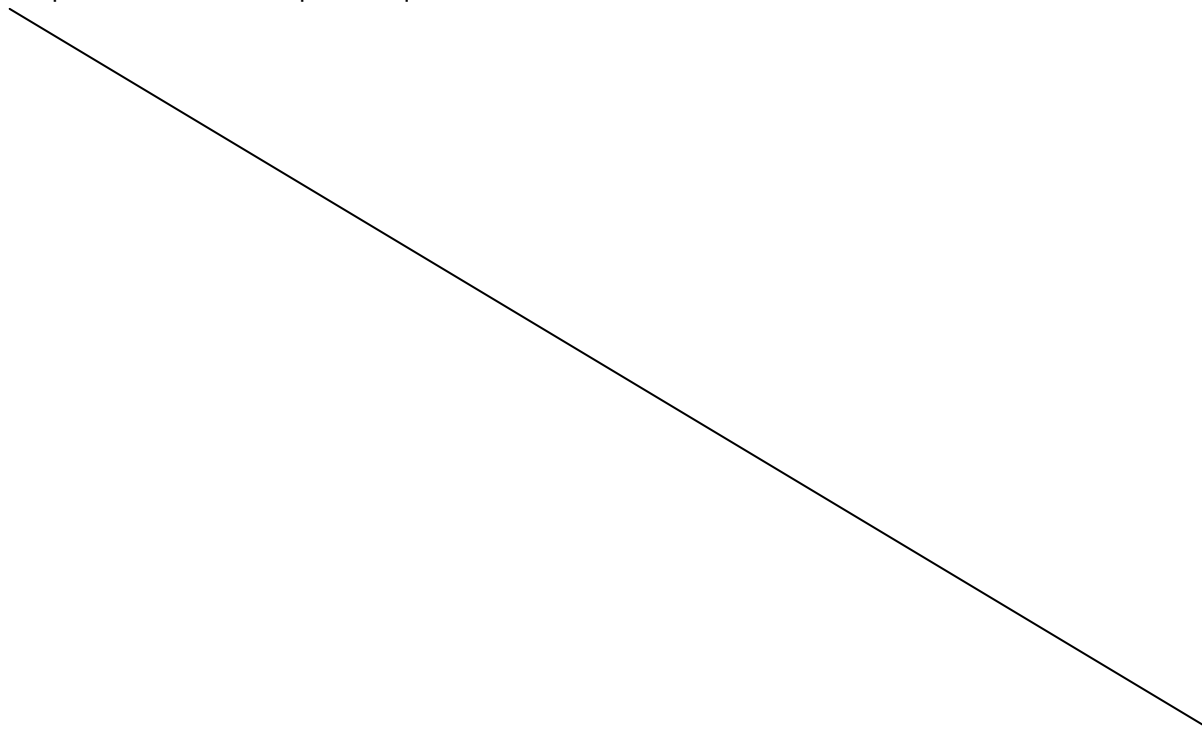
Le traitement pharmacologique doit être instauré par étape. Cinq classes majeures d'agents antihypertenseurs (les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les β bloquants) ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales et internationales proposent de débiter un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments, seul ou en association. Une nouvelle classe d'antihypertenseurs est disponible depuis peu sur le marché belge. Il s'agit de l'aliskiren, un inhibiteur de la rénine.

Le choix d'un traitement spécifique dépend de différents facteurs tels que : le profil de risque, la présence de lésions au niveau des organes cibles, d'un diabète, d'une pathologie rénale ou cardiovasculaire, les éventuelles interactions médicamenteuses, les autres pathologies pouvant limiter l'usage de certains médicaments, l'expérience antérieure du patient avec le médicament ainsi que les critères de remboursement.

Il est recommandé d'utiliser des médicaments à longue durée d'action, à prendre une fois par jour afin d'augmenter l'adhésion du patient au traitement.

Le traitement peut être débuté par une monothérapie ou un traitement combiné. La tendance actuelle est de préférer l'association fixe de 2 médicaments à faible dose dès le début du traitement en cas d'HTA de grade 2 à 3 ou d'HTA de grade 1 chez un patient à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé. Ceci permet généralement de simplifier le traitement et de réduire les effets secondaires. Le désavantage du traitement combiné dès l'instauration de celui-ci est qu'un des deux produits pourrait s'avérer inutile sans qu'on le sache.

Différentes combinaisons sont possibles. Dans le schéma suivant (5), les lignes continues indiquent les associations les plus indiquées; les lignes discontinues indiquent les associations pour lesquelles un effet favorable n'a pu être démontré ou pour lesquelles un effet défavorable a été démontré.



3.2. Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmaco-thérapeutique, posologie proposée et mode d'administration

3.2.1 Mécanisme d'action

Micardis Plus est une association fixe d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. Le premier est dosé à 80 mg et le second à 25 mg.

Le telmisartan se fixe sélectivement sur les récepteurs de types AT1. Il s'agit d'une liaison de longue durée permettant une réduction de la pression artérielle constante pendant 24 heures.

L'action antihypertensive de l'HCT est le résultat d'une diminution de la volémie par déplétion sodée et d'une diminution de la résistance vasculaire. L'HCT inhibe, en effet, le transport actif des ions Na^+ des tubules rénaux vers le sang, empêchant ainsi la résorption de Na^+ . Il diminue également la résistance périphérique ce qui se traduit par un relâchement de la musculature lisse, probablement en inhibant la phosphodiesterase.

3.2.2 Place dans le groupe pharmacothérapeutique

Code ATC : C09 : agents agissant sur le système rénine-angiotensine
C09DA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en combinaison avec un diurétique
C09DA07

L'association telmisartan/ HCT est également disponible sous forme de :

- Micardis Plus 40 mg/ 12,5mg en conditionnements de 28 comprimés
- Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg en conditionnements de 28, 56 et 98 comprimés
- Kinzalkomb 40 mg/ 12,5 mg en conditionnements de 28 comprimés
- Kinzalkomb 80 mg/ 12,5 mg en conditionnements de 28, 56 et 98 comprimés

D'autres associations fixes antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et HCT 25 mg sont également disponibles en Belgique :

- Co-Approvel : Irbesartan 300 mg + HCT 25 mg en conditionnements de 28 et 98 comprimés
- Co-Diovane : Valsartan 160 mg + HCT 25 mg en conditionnements de 28 et 98 comprimés
- Cozaar Plus : Losartan 100 mg + HCT 25 mg conditionnements de 98 comprimés
- Loortan Plus : Losartan 100 mg + HCT 25 mg conditionnements de 98 comprimés
- Belsar Plus : Olmesartan 20 mg + HCT 25 mg en conditionnements de 28 et 98 comprimés
- Olmetec Plus : Olmesartan 20 mg + HCT 25 mg en conditionnements de 28 et 98 comprimés

3.2.3 Posologie proposée et mode d'administration

La posologie proposée est d'un comprimé par jour.

3.3. Evaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité

3.3.1. Evidence issue des études cliniques

Le dossier comporte 4 études cliniques :

- un essai de Phase III, en double-aveugle, telmisartan 80mg/ HCT 25mg vs telmisartan 80mg/ HCT 12,5mg (étude 502.480) (étude pivot)
- une extension en ouvert de l'étude précédente (étude 502.491)
- 2 études de Phase IV, en double-aveugle, telmisartan 80mg/ HCT 25mg vs valsartan 160mg/ HCT 25mg vs placebo (études 502.421 et 502.476)

3.3.1.1. Efficacité

- **analyse critique (nature, type, qualité) des études sur lesquelles l'efficacité est basée**

Les références de ces études sont disponibles dans le dossier soumis par le demandeur sous forme de publications et sous forme de rapports complets d'étude.

Tableau 3 : Résumé des études contrôlées

| Etude | Design | Population | Nombre de patients | Traitement | Durée de traitement | Critère d'évaluation principal | Critères d'évaluation secondaires | Jadad |
|-------------|----------------------|--|--------------------|--|--|--|---|-------|
| 502.480 | RCT, DB, multicentre | Patients ≥ 18 ans, atteints d'HTA essent et ayant une TAD ≥ 90 mmHg en fin de run-in | 713 | Telmi 80/ HCT 25 (n= 361) vs Telmi 80/ HCT 12,5 (n=352) | Run-in 6 semaines Trait : 8 semaines | ↓de la TAD assise après 8 semaines de traitement | ↓de la TAS assise ↓de la TAD/TAS debout Proportion de patients avec une TAD contrôlée Proportion de patients répondeurs pour la TAD/TAS assise | 5 |
| 502.491 | Ouvert, multicentre | Patients ayant terminé 502.480 | 432 | Telmi 80/ HCT 25 | 26 semaines | Proportion de patients ayant une TAD contrôlée après 26 semaines | ↓de la TAD/TAS assise Proportion de patients répondeurs pour la TAD/TAS assise Répartition des patients par cat. (TA optimale, N , N hte, et HTA) | NA |
| 502.476 (6) | RCT, DB, multicentre | Patients atteints d'HTA essent. grade 1 ou 2 et TAD ≥ 95 mmHG en fin de run-in | 1.185 | Telmi 80/ HCT 25 (n=528) vs Valsar160/HCT (n=523) vs placebo (n=130) | Run-in 3-4 semaines Trait : 8 semaines (2 sem telmi ou valsar puis 6 sem + HCT) | ↓de la TAD/TAS assise après 8 sem de traitement | | 5 |
| 502.421 (7) | RCT, DB, multicentre | Patients atteints d'HTA essent. grade 1 ou 2 et TAD ≥ 95 mmHG en fin de run-in | 1.109 | Telmi 80/ HCT 25 (n=485) vs Valsar160/HCT (n=498) vs placebo (n=126) | Run-in 3-4 semaines Trait : 8 semaines (2 sem telmi ou valsar puis 6 sem + HCT) | ↓de la TAD/TAS assise après 8 sem de traitement | | 5 |

RCT : randomised controlled trial ; DB : double-blind ; TAD : tension artérielle diastolique ; TAS : tension artérielle systolique

- **comparateurs et pertinence du choix et des posologies utilisées (en fonction de la situation belge)**

Dans l'étude 502.480, le Micardis Plus 80 mg/ 25 mg est comparé au Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg afin de démontrer la supériorité éventuelle de première association dans le contrôle de la TA.

Dans les études 502.476 et 502.421, le Micardis Plus 80 mg/ 25 mg est comparé au valsartan 160mg/ HCT 25 mg et à un placebo afin de démontrer la supériorité du Micardis Plus 80 mg/ 25 mg par rapport au placebo et sa non infériorité ou sa supériorité par rapport au valsartan 160mg/ HCT 25 mg dans le contrôle de la TA.

Le choix d'un comparateur comprenant une association fixe d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et de 25 mg d'HCT semble approprié sachant que depuis la publication des résultats des l'étude ALLHAT ('Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial), la tendance est d'associer de plus hautes doses de thiazides aux autres agents antihypertenseurs dans les traitements combinés.

- **population étudiée et population-cible**

Etude 502.480:

- patients âgés de ≥ 18 ans et atteints d'HTA essentielle, traités par 1 à 3 agents différents et insuffisamment contrôlés c'est-à-dire présentant une TAD ≥ 95 mmHg en position assise en cas de prise d'un seul antihypertenseur ou ≥ 90 mmHg en cas de prise de plusieurs antihypertenseurs.
- Ces patients présentaient toujours une TAD ≥ 90 mmHg après arrêt de leur traitement habituel et après 6 semaines de traitement par Micardis Plus 80 mg/ 12, 5 mg.

Etude 502.421 et 502.476:

Patients atteints d'HTA essentielle et présentant une TAD ≥ 95 mmHG en fin de période run-in (3-4 semaines sous placebo).

- **critères d'efficacité retenus**

Etude 502.480:

Critère principal : Diminution de la TAD en position assise 24 heures après la dernière prise (après 8 semaines de traitement) par rapport à la valeur de base.

Etude 502.491:

Critère principal : proportion de patients répondeurs c'est-à-dire dont la TAD assise est < 90 mmHg après 6 mois de traitement.

Etude 502.421 et 502.476:

Critère principal : diminution de la TAD et de la TAS en position assise 24 heures après la dernière prise (après 8 semaines de traitement) par rapport à la valeur de base.

- **résultats des principales études**

Etude 502.421 et 502.476:

Le Micardis Plus 80 mg/ 25 mg et le valsartan 160 mg/ HCT 25 mg réduisent la TA assise de façon significative par rapport au placebo. D'autre part, dans les études 502.476 et 502.421, le Micardis Plus 80 mg/ 25 mg induit une diminution supplémentaire de la TAD (1,2 et 1,8 mmHg respectivement) et de la TAS (2,1 et 2,8 mmHg respectivement) assise par rapport au valsartan 160 mg/ HCT 25 mg. Cette différence est statistiquement et cliniquement significative.

Table 5: résultats étude 520.421:

Table II. Seated Clinic Trough Blood Pressures (BPs) and Changes From Baseline by Treatment Group

| BP MEASUREMENTS, MM HG | TELMISARTAN-HCTZ 80/25 MG (N=467) | VALSARTAN-HCTZ 160/25 MG (N=479) | PLACEBO (N=120) |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Systolic | | | |
| Observed, mean (SD) | | | |
| Baseline | 154.6 (11.5) | 154.3 (11.9) | 154.6 (13.1) |
| Final | 130.5 (16.0) | 133.2 (15.6) | 150.1 (16.0) |
| Change from baseline | -24.0 (14.7) | -21.2 (15.4) | -4.4 (13.8) |
| Adjusted* change from baseline, mean (SE) | -23.6 (0.70) | -20.9 (0.70) | -3.9 (1.3) |
| Comparison to telmisartan-HCTZ, difference (95% CI) | | -2.8 (-4.6 to -1.0)† | -19.6 (-22.4 to -16.8)‡ |
| Diastolic | | | |
| Observed, mean (SD) | | | |
| Baseline | 101.8 (4.0) | 101.9 (4.3) | 101.9 (3.9) |
| Final | 84.2 (9.7) | 85.8 (9.6) | 95.1 (10.2) |
| Change from baseline | -17.6 (8.9) | -16.1 (9.0) | -6.8 (9.3) |
| Adjusted* change from baseline, mean (SE) | -17.5 (0.4) | -16.1 (0.4) | -6.7 (0.8) |
| Comparison to telmisartan-HCTZ, difference (95% CI) | | -1.8 (-3.0 to -0.6)§ | -10.8 (-12.5 to -9.0)† |

HCTZ indicates hydrochlorothiazide; SE, standard error; and CI, confidence interval. *Adjusted for gender and race with both baseline response and age as covariates. † $P=0.0039$; ‡ $P<0.0001$; § $P=0.0190$.

Table 6 : Résultats étude 502.476 :**Table 2** Seated clinic trough blood pressures and changes from baseline by treatment group

| | Telmisartan-HCT 80/25 (n=467) | Valsartan-HCT 160/25 (n=479) | Placebo (n=120) |
|--|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Systolic BP (mmHg) | | | |
| Observed mean (SD) | | | |
| Baseline | 154.1 (12.6) | 154.9 (12.5) | 152.2 (11.9) |
| Final | 129.5 (14.9) | 132.1 (15.8) | 149.1 (15.6) |
| Change from baseline | -24.6 (15.7) | -22.9 (15.4) | -3.1 (12.7) |
| Adjusted ^a mean (SE) | | | |
| Change from baseline | -24.6 (0.63) | -22.5 (0.63) | -4.1 (1.3) |
| Comparison with Telmisartan-HCT 80/25 | | | |
| Difference (95% CI) | | -2.1 (-3.9, -0.4) $P=0.0174$ | -20.6 (-23.4, -17.8) $P<0.0001$ |
| Diastolic BP (mmHg) | | | |
| Observed mean (SD) | | | |
| Baseline | 101.8 (4.2) | 101.6 (4.3) | 101.3 (4.0) |
| Final | 83.5 (8.9) | 84.6 (9.6) | 95.3 (9.9) |
| Change from baseline | -18.3 (8.8) | -17.0 (8.8) | -6.0 (8.9) |
| Adjusted ^a mean (SE) | | | |
| Change from baseline | -18.2 (0.4) | -17.0 (0.4) | -6.1 (0.8) |
| Comparison with Telmisartan-HCT 80/25 | | | |
| Difference (95% CI) | | -1.2 (-2.3, -0.2) $P=0.0254$ | -12.1 (-13.9, -10.4) $P<0.0001$ |

^aAdjusted for sex and race group with both baseline response and age as covariates.

3.3.1.2. Effets indésirables

- Effets indésirables principaux de la spécialité

L'incidence et la nature des effets indésirables rapportés sous Micardis Plus 80 mg/ 25 mg sont comparables à ceux observés sous Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg. En ce qui concerne les tests biologiques, une élévation légèrement plus importante du taux d'acide urique a été observé sous Micardis Plus 80 mg/ 25 mg par rapport à Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg sans répercussion clinique. Par contre, on n'a pas observé de différence au niveau de l'incidence des hyperkaliémies éventuelles.

Pour plus de détails voir la notice.

3.3.1.3. Applicabilité

- limitations d'utilisation de la spécialité (contre-indications, interactions, précautions particulières, etc.)

Micardis Plus 80 mg/ 25 mg est contraindiqué en cas de :

- hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives ou à l'un des excipients
- hypersensibilité aux sulfamides
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/ min)
- hyperkaliémie réfractaire
- hypercalcémie
- cholestase et obstruction biliaire
- grossesse et allaitement

3.3.1.4. Confort d'utilisation

Les différents conditionnements proposés semblent appropriés pour l'instauration et le maintien du traitement de l'hypertension artérielle.

3.3.1.5. Degré de preuve des études cliniques

Niveau de preuve : niveau 1 (3 essais RCT + une étude ouverte de suivi)

L'étude comparative, en double aveugle 502.480 a démontré la supériorité de Micardis Plus 80 mg/ 25 mg par rapport à Micardis Plus 80 mg/ 12,5 mg en induisant une diminution de TAD supplémentaire, effet confirmé après 6 mois de traitement dans l'étude 502.491.

D'autre part, les études comparatives 502.476 et 502.421 ont permis de démontrer la non infériorité voir la supériorité de Micardis Plus 80 mg/ 25 mg par rapport au valsartan 160 mg/HCT 25 mg dans le traitement de l'hypertension artérielle.

3.3.2. Evidence issue de la pratique quotidienne

Utilité (efficacité pratique), effets indésirables, applicabilité, confort d'utilisation

L'association telmisartan/HCT est disponible sur le marché depuis novembre 2000 et a depuis fait l'objet de 7 PSURs (rapport périodique de pharmacovigilance). L'analyse globale des données correspondant à 3 millions de patients-années (dont 21.000 patients-années pour la Belgique) donne un profil de sécurité favorable et conforme à celui établi lors du développement clinique du produit.

3.4. Incidence budgétaire

La base de remboursement proposée par la firme pour Micardis Plus 80mg/ 25 mg est identique à celle actuellement d'application pour le Micardis Plus 80mg/ 12,5 mg. Tout transfert de prescription d'un produit vers l'autre n'engendrera donc pas de dépense supplémentaire pour le budget de l'INAMI.

L'admission sur la liste des spécialités remboursées de Micardis Plus 80mg/ 25 mg n'aura donc aucun impact budgétaire.

Table 7

| Conditionnement | Micardis Plus 80/12,5 (PP €) | Micardis Plus 80/25 (PP €) |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|
|-----------------|------------------------------|----------------------------|

| | | |
|-------|-------|-------|
| 28 co | 43,21 | 43,21 |
| 56 co | 63,24 | 63,24 |
| 98 co | 95,87 | 95,87 |

4. Conclusion générale

1. Micardis Plus 80mg/ 25mg est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous Micardis Plus 80 mg/ 12,5mg ou chez les patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'HCT administrés séparément.
2. Les éléments présentés dans le dossier démontrent l'efficacité antihypertensive supérieure de l'association fixe telmisartan 80 mg/ HCT 25 mg par rapport au telmisartan 80 mg/ HCT 12,5 mg et au valsartan 160 mg/ HCT 25mg.
3. Les conditionnements proposés de 28, 56 et 98 comprimés sont appropriés pour ce type de pathologie.
4. L'introduction de cette nouvelle association n'aura pas de répercussion budgétaire pour l'INAMI.

5. Références étayant l'évaluation

1. * Persu A et al. Nouvelles recommandations (2007) des Sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Louvain Médical 2007 ;126,7 :225-237
2. DeBacquer D et al. The prevalence of concomitant hypertension and hypercholesterolaemia in the general population ; Int. J Cardiol. 110(2) : 217-223,2006.
3. * Enquête de Santé belge par interview (section maladies chroniques).
<http://www.iph.fgov.be/epidemiology/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. Mancia G et al . 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2007) 28; 1462-1536
6. 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
7. 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

*** Références portant un astérisque ne viennent pas de la firme demandeur**

6. Questions à la firme (facultatif)

| |
|--|
| <p>Ce rapport a été rédigé conformément aux Procédures internes de qualité; la seconde lecture par un expert interne indépendant au dossier a été d'application pour ce rapport.</p> |
|--|