

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

*telmisartan***MICARDIS 40 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 377 761 1 0)

B/90 (CIP : 34009 377 762 8 8)

MICARDIS 80 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 377 763 4 9)

B/90 (CIP : 34009 377 764 0 0)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France

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) : 16/12/1998 Extension d'indication dans la prévention cardiovasculaire : 23/11/2009 Rectificatifs d'AMM en date du 25/05/2012, 20/12/2012, 30/05/2013, 18/12//2013 et 04/09/2014 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine C09C Antagonistes de l'angiotensine II C09CA Antagonistes de l'angiotensine II non associés C09CA07 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 01/11/2012.

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

- 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 MICARDIS 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 ». Néanmoins, la commission de la Transparence doit se prononcer dans l'ensemble des indications de MICARDIS.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 20/11/2013 relatif à MICARDIS. 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 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Hypertension artérielle

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte :

- Deux études de phase IV ouvertes^{2,3} ayant évalué l'effet du telmisartan seul (40 ou 80 mg) ou en association avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg sur la pression artérielle.
- Trois méta-analyses d'études cliniques randomisées ayant comparé l'efficacité du telmisartan à celle du valsartan⁴, du losartan⁵ ou à celle du candésartan, losartan ou valsartan⁶ en termes de réduction de la pression artérielle.

Ces données, de faible niveau de preuve, 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 cette indication.

² 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.

³ 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.

⁴ Takagi H et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2013;36(7):627-33.

⁵ Takagi H et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2013;36(11):959-66.

⁶ Takagi H et al. Overview of telmisartan for blood pressure reduction among angiotensin II receptor blockers: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):3051-6.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12/04/2015 au 11/04/2016).

Des risques ont été relevés et font l'objet d'un suivi dans le PGR :

- Risques identifiés importants : insuffisance rénale due 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.

► Risque d'entéropathie avec olmésartan

Suite à un signalement par la FDA en 2012⁷ rapportant des cas graves d'entéropathies sous olmésartan, la CNAMTS a réalisé en mars 2014 une étude⁸ 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'olmésartan⁹. 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 aigüe » 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 évaluation par 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/1,73 m²).
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précautions d'emploi pour les patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques en raison du risque d'hypoglycémie sous telmisartan.
- 4.8 « Effets Indésirables » : ajout des effets « pneumopathie interstitielle », « toux », « somnolence » et « dysgueusie ».

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

⁷ 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.

⁸ Document Cnamts/DSES/DESP. Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies. Compléments apportés à l'étude : Entéropathies associées à la prise d'olmésartan. 2014.

⁹ ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015113. Décembre 2015

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c9d11e8abcbbcbdaabd5f9b7934ade.pdf

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), MICARDIS a fait l'objet de 459 567 prescriptions.

MICARDIS est majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (76% des prescriptions) par les médecins généralistes (92% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{10,11,12} et la prévention cardiovasculaire¹³ 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.
- ▮ MICARDIS 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 MICARDIS reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

¹⁰ Haute Autorité de Santé (HAS) – Société Française d'HyperTension Artérielle (SFHTA). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

¹¹ 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..

¹² NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

¹³ 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.

5.1.2 Prévention cardiovasculaire

- ▮ Les affections cardiovasculaires peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ MICARDIS 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.

- ▮ 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 : MICARDIS 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 MICARDIS :

- **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 : 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) ».

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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 ».

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

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