

**HAS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 21 octobre 2009 TEMERIT DUO 5 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés** B/30 code CIP : 393 976-9 - B/90 code CIP : 393 977-5. **TEMERIT DUO 5 mg/25 mg, comprimés pelliculés** B/30 code CIP : 393 978-1 - B/90, code CIP : 393 979-8. Laboratoires A.MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE Srl. Nébivolol/hydrochlorothiazide. Code ATC : C07BB. Liste I. Date de l'AMM : 27/05/2009. Motif de la demande: Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

**1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT 1.1 Principes actifs :** Chlorhydrate de nébivolol/Hydrochlorothiazide. **1.2. Indication** « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. TEMERITDUO 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide ». **1.3 Posologie** « Adultes : TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. TEMERITDUO 5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide. La posologie est d'un comprimé par jour, de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris avec les repas. Insuffisants rénaux : Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, TEMERITDUO ne doit pas être utilisé. Insuffisants hépatiques : L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de TEMERITDUO est contre-indiquée chez ces patients. Sujets âgés : L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés. Enfants et adolescents : En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent est déconseillée. »

**2. MEDICAMENTS COMPARABLES 2.1 Classement ATC (2009) C** : Système cardiovasculaire. C07 : Bêtabloquants. C07B : Bêtabloquants et thiazidiques. C07BB : Bêtabloquants sélectifs et thiazidiques. **2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique** La prise séparée de nebivolol 5 mg (TEMERIT, NEBILOX) et de 25 mg/j d'hydrochlorothiazide (ESIDREX). Aucune spécialité contenant 12,5 mg d'hydrochlorothiazide n'est disponible sur le marché. Associations à dose fixe d'un bêtabloquant et d'un diurétique : bisoprolol 2,5/5/10 mg + HCTZ 6,25 mg : LODOZ, WYTENS. métoprolol 200 mg + chlortalidone 25 mg : LOGROTON. aténolol 50 mg + chlortalidone 12,5 mg : TENORETIC. oxprenolol 160 mg + chlortalidone 20 mg : TRANSITENSINE. pindolol 10 mg + clopamide 5 mg : VISKALDIX. **2.3 Médicaments à même visée thérapeutique** L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en monothérapie ou en association.

**3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES 3.1 Efficacité** L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de deux études : - une étude de bioéquivalence (NEBIZ-01) qui a démontré la bioéquivalence des associations NEB/HCTZ 5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg et de leurs monothérapies respectives en association libre sur les paramètres cinétiques étudiés [Cmax, AUC (0->t) et AUC]. - une étude de phase III (NEB-CAN-3) (Lacourcière et al. "Treatment of ambulatory hypertensives with nebivoiol or hydrochlorothiazide alone and in combination" Am. Journal of hypertension 1994,7:137-45), randomisée, en double-aveugle réalisée chez 240 patients avec une hypertension artérielle, suivis pendant 12 semaines et dont l'objectif était de déterminer l'efficacité en termes de diminution de la pression artérielle diastolique (PAD) par rapport à l'inclusion. **Etude NEB-CAN-3 Méthode** : plan factoriel à 12 bras (placebo, nebivolol 1, 5 et 10 mg, HCTZ 12,5 et 25 mg, nebivolol + HCTZ 1 mg/12,5 mg, 1 mg/25 mg, 5 mg/12,5 mg, 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg, 10 mg/25 mg) réalisée chez 240 patients suivis pendant 12 semaines. **Critères d'inclusion** : patients adultes (18 à 70 ans) avec une PAD comprise entre 95 et 110 mmHg. **Traitements** : Placebo, n=20, nebivolol 1 mg, n=20, nebivolol 5 mg, n=20, nebivolol 10 mg, n=20, HCTZ 12,5 mg, n=20, HCTZ 25 mg, n=20, nebivolol + HCTZ 1 mg/12,5 mg, n= 20, nebivolol + HCTZ 1 mg/25 mg, n= 20, nebivolol + HCTZ 5 mg/12,5 mg, n= 20, nebivolol + HCTZ 5 mg/25 mg, n= 20, nebivolol + HCTZ 10 mg/12,5 mg, n= 20, nebivolol + HCTZ 10 mg/25 mg, n= 20. **Note**: dans cette étude, la répartition des traitements et des doses administrées n'a pas pris en compte « l'état tensionnel » des patients. Critère principal: variation (baisse) moyenne de la PAD (en mmHg) par rapport à l'état initial à 4 semaines; une analyse « additionnelle » a été effectuée sur les données issues de la « dernière visite disponible ». **RESULTATS** : analyse en ITT (cf. Tableau 1).

Tableau 1: Variation moyenne de la PAD (en mmHg) à 4 semaines

Traitements	Inclusion Moyenne ± SD	4 semaines Moyenne ± SD	Différence Moyenne ± SD	p	Dernière visite disponible Moyenne ± SD	Différence Moyenne ± SD
Placebo	104.2 ± 4.54	98.7 ± 8.17	5.1 ± 8.13	0.0162	102.8 ± 8.98	1,4 ± 8.99
NEB 1 mg	101.1 ± 8.16	97,4 ± 10.69	3,7 ± 6.63	0.0212	95.6 ± 9.60	5.5 ± 5,48
NEB 5mg	97.5 ± 8.52	88.1 ± 7.26	9,4 ± 5.83	0.0001	88.2 ± 7.83	8.5 ± 6.93
NEB 10 mg	99.8 ± 5.88	86.5 ± 8.38	13.3 ± 5.61	0.0001	86.0 ± 7.89	13.8 ± 7.16
HCTZ 12,5 mg	99.8 ± 5,40	95.1 ± 7,04	5.0 ± 5.77	0.0013	95.2 ± 6,46	4.6 ± 4.71
HCTZ 25 mg	100.1 ± 5.28	93.9 ± 9.13	6.1 ± 7.01	0.0009	94.3 ± 7.15	5.8 ± 5.75
NEB 1/HCTZ 12,5	98.6 ± 7.61	90.7 ± 7.61	7.8 ± 7.76	0.0002	89.1 ± 6.31	9,4 ± 7.05
NEB 1/HCTZ 25	101.9 ± 7.30	92.0 ± 9.61	9.9 ± 9.19	0.0001	91.6 ± 9.51	10.3 ± 9.02
NEB 5/HCTZ 12,5	102.5 ± 7.26	92.6 ± 6.50	9.8 ± 8.25	0.0001	92.6 ± 7.34	9.9 ± 8.60
NEB 5/HCTZ 25	99.3 ± 7.07	86.0 ± 7.12	13.3 ± 5,40	0.0001	86.9 ± 7.82	12,4 ± 6.51
NEB 10/HCTZ 12,5	102.1 ± 6.73	87.9 ± 5.41	14.1 ± 6.56	0.0001	89.5 ± 6,49	12.6 ± 6.19
NEB 10/HCTZ 25	102,4 ± 5.60	86.3 ± 9.36	16.1 ± 8.83	0.0001	87.1 ± 5.50	15.3 ± 7.25

Après 4 et 12 semaines de traitement, une baisse de la PAD a été observée dans tous les groupes de traitement par rapport à l'inclusion. En l'absence de test statistique effectué entre les groupes, aucune conclusion en termes de réduction de la PAD entre les associations et les principes actifs seuls ne peut être apportée. **3.2 Effets indésirables** Les données des études ont montré que l'association de ces deux principes actifs n'avait pas entraîné l'apparition de nouveaux effets indésirables. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, vertige, paresthésie, dyspnée, constipation, nausées, vomissements, asthénie, œdèmes.

**3.3 Conclusion** TEMERIT DUO est une association à doses fixes de nébivolol (bêtabloquant) et d'hydrochlorothiazide (diurétique) disponible sous deux dosages: 5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg. L'étude (NEBIZ-01) a démontré la bioéquivalence des associations nébivolol/HCTZ 5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg et de leurs monothérapies respectives. L'efficacité et la tolérance de ces spécialités ont été évaluées dans le cadre de l'étude NEBCAN-3. Après 4 et 12 semaines de traitement, une baisse de la PAD a été observée dans tous les groupes de traitement par rapport à l'inclusion. En l'absence de test statistique effectué entre les groupes, aucune conclusion en termes de réduction de la PAD entre les associations et les principes actifs seuls ne peut être apportée. L'étude NEB-CAN-3 a évalué l'association nébivolol/HCTZ en prise séparée; aucune étude d'efficacité avec l'association fixe (TEMERIT DUO) n'est disponible. L'intérêt d'administrer les deux antihypertenseurs en association à doses fixes plutôt qu'en prise séparée n'est pas établi. De plus, l'impact sur la morbi-mortalité de l'association de 5 mg de nébivolol à 12,5 ou 25 mg d'HCTZ, en termes de réduction de la morbi-mortalité, n'est pas établi. L'intérêt de cette association par rapport à d'autres associations antihypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) n'est pas documenté. Le profil de tolérance des associations nébivolol/HCTZ (5 mg /12,5 mg, 5mg/ 25mg) n'a pas différé dans les études de celui connu pour les deux principes actifs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, vertiges, paresthésies, dyspnée, constipation, nausées, vomissements, asthénie, œdèmes.

**4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**4.1 Service médical rendu** L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels des associations à doses fixes TEMERIT DUO est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité. Ces spécialités sont des médicaments de 3<sup>ème</sup> intention chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de : 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide pour TEMERIT DUO 5 mg/12,5 mg, 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide pour TEMERIT DUO 5 mg/25 mg. Intérêt de santé publique : Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité. Le service médical rendu par les spécialités TEMERIT DUO est important.

**4.2 Amélioration du service médical rendu** Les spécialités TEMERITDUO, associations fixes de nébivolol et d'hydrochlorothiazide (5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants

pris séparément à même doses unitaires dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

**4.3 Place dans la stratégie thérapeutique** Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments. TEMERIT DUO 5 mg/12,5 mg est un médicament de 3<sup>ème</sup> intention dont la prescription n'est envisageable que chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. TEMERIT DUO 5 mg/25 mg est un médicament de 3<sup>ème</sup> intention dont la prescription n'est envisageable que chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Par ailleurs, la Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi. De plus, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

**4.4 Population cible** La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001). Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension. Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions de personnes. A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus. On ne dispose pas de donnée permettant d'estimer le pourcentage de patients traités en France par 5 mg de nébivolol et 12,5 ou 25 mg d'HCTZ et dont la pression artérielle est équilibrée. La population cible de TEMERIT DUO (5mg / 12,5 mg et 5 mg / 25 mg) n'est pas calculable.

**4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence** Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription. Taux de remboursement : 65%. **ANNEXE**

**Posologie du nébivolol (TEMERIT/NEBILOX) dans l'hypertension artérielle (RCP)** : La posologie est d'un comprimé par jour (5mg), de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris avec les repas. L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

**Posologie de l'HCTZ (ESIDREX) dans l'hypertension artérielle (RCP)** : Les doses préconisées actuellement dans l'hypertension artérielle sont de 12,5 à 25 mg/ jour et de 6,25 à 12,5 mg/jour en association avec un autre antihypertenseur. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité).