



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 février 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1er décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006)

TENSIONORME, comprimés
B/24 code CIP : 310 374-6

Laboratoire LISAPHARM

Bendrofluméthazide (2,5 mg/comprimé)/Résérpine (0,1 mg/comprimé)

C02D (Association à effet antihypertenseur)

Liste II

Date de l'A.M.M. (procédure nationale) : 29 novembre 1988
(dernier renouvellement AMM : 29 novembre 2003).

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique : « hypertension artérielle ».

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2007), il a été observé 6 000 prescriptions de TENSIONORME à la posologie moyenne de 1 comprimé par jour. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte ¹

Selon les recommandations actualisées² par la HAS sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle :

- La réduction du risque cardiovasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée (grade A) ».
- Cinq classes d'antihypertenseurs sont proposées en 1ère intention dans la prise en charge des patients ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée : les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de

¹ Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, 2007.

² « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » HAS actualisation 2005.

conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Ces cinq classes d'antihypertenseurs dits « majeurs » ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans les essais cliniques.

- En deuxième intention, une bithérapie sera instaurée en cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial.

- L'étape ultérieure est le recours à une trithérapie antihypertensive devant comprendre un diurétique thiazidique.

- «Les antihypertenseurs centraux et les alpha-bloquants n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie ».

TENSIONORME est une association de bendrofluméthiazide, un diurétique thiazidique et de réserpine :

- Le bendrofluméthiazide est un diurétique thiazidique, donc un antihypertenseur « majeur »,
- Dans cette association à dose fixe, la réserpine est dosée à 0,1 mg par comprimé. Selon les données de pharmacovigilance de l'Afssaps, la tolérance apparaît bonne. La Commission rappelle que ce médicament est contre-indiqué en cas d'états dépressifs (surtout avec tendances suicidaires : cf. RCP).
- L'association de la réserpine à un diurétique thiazidique a été évaluée dans plusieurs études de qualité méthodologique acceptable^{3 4 5 6} (études comparatives randomisées versus placebo ou traitement actif). A court terme, un effet antihypertenseur a été établi. Par ailleurs, la réserpine a été prescrite comme médicament de seconde ligne dans des études de morbi-mortalité^{7 8} : aucun bénéfice sur la morbi-mortalité ne peut être néanmoins attribué à la seule réserpine.

Dans plusieurs recommandations professionnelles actuelles (française, européenne et américaine notamment), la place de la réserpine n'est pas précisée.

Ce médicament peut aider à atteindre l'objectif tensionnel chez de rares patients en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie. Dans ces conditions, la Commission considère que le service médical rendu par TENSIONORME est important.

Conditionnement : il n'est pas adapté aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65 %.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

³ Griebenow R, Pittrow DB, Weidinger G et al. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Press.* 1997;6(5):299-306.

⁴ Maharaj B, van der Byl K. Randomised double-blind comparative study of efficacy and safety of hydroflumethiazide and reserpine and chlorthalidone and atenolol in the treatment of mild to moderate hypertension in black patients. *J Hum Hypertens.* 1993;7(5):447-50.

⁵ Seedat YK, Hoosen S, Bhigjee AI. Reserpine plus hydrochlorothiazide and sotalol plus hydrochlorothiazide in Black and Indian hypertensive patients. *S Afr Med J.* 1984;65(23):915-7.

⁶ No authors listed. Low doses v standard dose of reserpine. A randomized, double-blind, multiclinic trial in patients taking chlorthalidone. *JAMA.* 1982;248(19):2471-7.

⁷ Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA.* 2002;288(23):2981-97.

⁸ [No authors listed]. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.