

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 mars 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 4 mars 2015*

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 278 156 2 1)

B/90 (CIP : 34009 278 157 9 9)

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 278 158 5 0)

B/90 (CIP : 34009 278 159 1 1)

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 278 161 6 2)

B/90 (CIP : 34009 278 162 2 2)

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 278 163 9 0)

B/90 (CIP : 34009 278 164 5 1)

Laboratoires SERVIER

DCI	Périndopril / Indapamide / Amlodipine
Code ATC (2014)	C09BX01 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) autres associations)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	«Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques (ICA) et les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou inhibiteur du récepteur à l'angiotensine II (ARA II)) ont démontré leur capacité à réduire la mortalité et la survenue des complications cardio-vasculaires des patients hypertendus. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments, à l'exception des bêtabloquants en prévention primaire. Chez les patients ayant une HTA de grade 2 à 3 ou chez les malades à haut risque, il est recommandé d'instaurer d'emblée un traitement médicamenteux, l'objectif étant d'obtenir un contrôle tensionnel dans les 6 mois. En cas d'échec d'une monothérapie, une bithérapie sera instaurée. Dans les cas les plus sévères (grade 3 ou haut risque CV), une bithérapie peut être considérée en première intention. Néanmoins, l'administration d'une bithérapie en première intention, empêchant la modulation individuelle de chaque molécule au préalable, expose à : -l'administration de deux principes actifs alors qu'un aurait pu suffire. -l'impossibilité de détecter l'inefficacité d'un principe actif donné et, le cas échéant, d'ajuster la posologie ou de changer de classe thérapeutique. En cas d'échec d'une bithérapie, plusieurs alternatives sont possibles : changer la classe de l'un ou les deux antihypertenseurs de la bithérapie, augmenter la posologie de l'un ou des deux antihypertenseurs de la bithérapie, ou envisager une trithérapie comprenant un diurétique thiazidique. Les bithérapies possibles sont notamment, l'association d'un diurétique thiazidique à un bêtabloquant, un IEC ou un ARA II ou un ICA, l'association d'un ICA à un IEC ou un ARA II, un ICA de la famille des dihydropyridine et un bêtabloquant. Lorsqu'il est décidé de prescrire une trithérapie, l'association d'un inhibiteur calcique, d'un IEC et d'un diurétique thiazidique est une option thérapeutique qui n'est proposée qu'après échec des différentes étapes sus-décrites. La Commission rappelle que la population nécessitant un traitement antihypertenseur par une trithérapie ont une HTA difficilement contrôlable sur le long terme, ont souvent des comorbidités, sont souvent polymédiqués et, de ce fait, sont susceptibles de nécessiter des ajustements de traitement relativement fréquents en termes de principes actifs ou de posologie. Or, les trithérapies fixes ne permettent pas de répondre à ce besoin d'adaptation thérapeutique. Il n'y a pas de donnée permettant de conclure à une meilleure observance avec une trithérapie fixe qu'avec la prise séparée des composants de TRIPLIXAM ► Place de TRIPLIXAM dans la stratégie thérapeutique En l'absence de données cliniques, l'intérêt de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies n'est pas démontré.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM : 06/05/2014 (procédure décentralisée) Pays de référence : Pays-Bas	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2014 C C09 C09B C09BX C09BX01	Système cardiovasculaire Médicaments agissants sur le système rénine-Angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) autres associations Périndopril, amlodipine, indapamide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ainsi que l'agrément aux collectivités de la spécialité TRIPLIXAM, une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (périndopril), d'un diurétique apparenté aux thiazidiques (indapamide) et d'un antagoniste calcique dérivé de la dihydropyridine (amlodipine).

TRIPLIXAM est la troisième association fixe de trois antihypertenseurs évaluée par la Commission de la transparence.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. »

04 POSOLOGIE

« Un comprimé pelliculé de TRIPLIXAM par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément.

Populations particulières

Insuffisant rénal (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg et TRIPLIXAM 10 mg/2,5mg/10 mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre.

Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium.

L'utilisation concomitante du périndopril avec l'aliskiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3).

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP)

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement avec TRIPLIXAM est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, TRIPLIXAM doit être administré avec précaution, car il n'existe pas encore de recommandations posologiques pour l'amlodipine.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4 du RCP)

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Le sujet âgé doit être traité avec TRIPLIXAM selon sa fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TRIPLIXAM chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire (FDR-CV). Elle se définit comme une élévation de la pression artérielle (PA), en référence à des seuils de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) établis par les experts internationaux. Les valeurs actuellement acceptées pour définir une HTA sont une PAS > 140 mmHg et/ou une PAD > 90 mmHg mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois).

L'HTA est secondaire à une maladie sous jacente dans environ 10% des cas. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle.

Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA serait responsable de 18% des décès dans les pays riches en 2004 (2ème facteur de risque (FDR) responsable de décès après le tabac) et de 45% des décès cardiovasculaires. Les décès cardiovasculaires représentaient 30% de l'ensemble des décès en France en 2008.

La prévalence de l'hypertension artérielle concernerait entre 12 et 14 millions d'adultes en France avec une incidence annuelle estimée à environ 1,2 millions de nouveaux cas.

L'amélioration du contrôle tensionnel est une priorité avec pour objectif de réduire la morbi-mortalité (décès, AVC, infarctus, insuffisance rénale terminale et démence).

L'HTA n'est qu'un des facteurs de risque cardiovasculaires. La prise en charge globale du patient hypertendu repose sur le contrôle de la pression artérielle et la gestion des FDR-CV associés, avec en particulier la mise en place de stratégies non-pharmacologiques (ex : mesures hygiéno-diététiques) chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel. Si nécessaire, un traitement médicamenteux est intégré dans cette prise en charge globale

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont démontré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes dans des essais cliniques. Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Tous ces médicaments sont utilisables sous forme de multiples spécialités, en mono, bi ou multithérapie, selon la nécessité. Ainsi, chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisés : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Outre la prise séparée des constituants de cette trithérapie fixe (amlodipine 5 ou 10 mg, périndopril; 4 ; 5 ; 8 ou 10 mg et indapamide 1,5 ou 2,5 mg), il existe des bithérapies fixes contenant deux molécules de la même classe pharmacothérapeutique que les composants de TRIPLIXAM qui associées au monocomposant de la 3ème classe pharmacothérapeutique sont des comparateurs cliniquement pertinents de TRIPLIXAM:

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	SMR	Prise en charge
IEC/diurétique			
PRETERAX* BIPRETERAX (périndopril arginine/indapamide) <i>Laboratoires Servier</i>	Preterax : Hypertension artérielle essentielle Bipreterax : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.	Important	OUI
FOZIRETIC (fosinopril/ hydrochlorothiazide) <i>Merck Santé</i>	Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.	Important	OUI
PRINZIDE <i>MSD France</i> ZESTORETIC <i>AstraZeneca</i> (lisinopril/ hydrochlorothiazide)	Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.	Important	OUI
BRIAZIDE CIBADREX <i>Meda Pharma</i> (bénazépril/hydrochlorothiazide)	Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.	Important	OUI
CAPTEA <i>Sanofi-Aventis</i> ECAZIDE <i>Bristol - Myers Squibb</i> (captopril/ hydrochlorothiazide)	Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.	Important	OUI
COTEOULA ZOFENILDUO (zofénopril/hydrochlorothiazide) <i>Menarini Intl Operations</i> <i>Luxembourg SA</i>	Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec le zofénopril seul	Important	OUI

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	SMR	Prise en charge
CO-RENITEC MSD France (énalapril/hydrochlorothiazide)	Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.	Important	OUI
IEC/inhibiteur calcique			
LERCAPRESS Recordati Ireland Limited ZANEXTRA Bouchara-Recordati (énalapril/lercanidipine)	-20/10 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul. Les associations fixes LERCAPRESS et ZANEXTRA 20 mg/10 mg ne doivent pas être utilisées en initiation de traitement de l'hypertension. -10/10mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration de lercanidipine 10 mg seule. L'association fixe LERCAPRESS et ZANEXTRA 10 mg / 10 mg ne doivent pas être utilisées en initiation de traitement de l'hypertension.	Important	OUI
COVERAM (périndopril arginine/ amlodipine) Laboratoires Servier	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.	Important	OUI
TARKA LP (trandolapril/vérapamil) Abbott France	Hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.	Important	OUI
ICa/diurétique			
NATRIXAM (amlodipine /indapamide) Laboratoires Servier	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.	Important	OUI

*La spécialité PRETERVAL (périndopril arginine/indapamide) n'est pas remboursable

Enfin, l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle sont les comparateurs de TRIPLIXAM lorsqu'ils sont associés dans le cadre d'une trithérapie.

Pour information, 2 autres trithérapies fixes d'antihypertenseurs disposent d'une AMM (EXFORGE HCT et TRISEVIKAR/TRIAXELER) mais ne sont pas remboursées.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En Europe, TRIPLIXAM est pris en charge dans 4 pays et en cours d'évaluation dans 3. Le laboratoire n'a déposé de dossier ni dans les USA ni dans l'UK.

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Évaluation en cours	Population
Estonie	Oui (01/07/2014)	Celle de l'AMM
Finlande	Oui (01/09/2014)	Celle de l'AMM
Irlande	Évaluation en cours	
Lettonie	Oui (01/07/2014)	Celle de l'AMM
Lituanie	Évaluation en cours	
Pays-Bas	Oui (01/06/2014)	Celle de l'AMM
Slovénie	Évaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité déposées par le laboratoire reposent sur :

- les résultats de 4 études de bioéquivalence (PKH-06593-003, PKH-06593-002, PKH-06593-007, PKH-06593-004) dont les objectifs étaient de démontrer la bioéquivalence entre la prise séparée, la bithérapie associée à une monothérapie et l'association fixe des 3 principes actifs et l'absence d'interaction entre ces composés et le bol alimentaire. Ces données ne permettent pas d'apprécier l'intérêt thérapeutique de l'association fixe ; elles ne seront pas présentées.
- les données issues des études historiques qui ont démontré l'efficacité du péridopril, de l'indapamide et de l'amlodipine en termes morbi-mortalité (PROGRESS, ADVANCE, ADVANCE CCB, HYVET, PATS, ALLHAT, ASCOT BPLA).

Aucune étude clinique de phase III n'a comparé l'efficacité et/ou les effets indésirables de l'association à dose fixe des trois antihypertenseurs (TRIPLIXAM) à ceux de la prise séparée de ces médicaments.

08.1 Données de bioéquivalence

La bioéquivalence de trois des quatre dosages de TRIPLIXAM versus l'association de la bithérapie et de la monothérapie chez des volontaires sains a été démontrée dans 3 études (PKH-06593-003, PKH-06593-002 et PKH-06593-007) sur les paramètres : C_{max} , T_{max} , AUC_{72h} ou Au_{las} , AUC et $T_{1/2}$. En revanche, la bioéquivalence entre l'association triple fixe et l'association libre pour le dosage 5/1,25/5mg n'a pas été évaluée dans ces études mais a été établie indirectement via la démonstration de la bioéquivalence pour les autres dosages.

Le dossier comprend également l'étude PKH-06593-004, ayant démontré une absence d'interaction interne entre les composants de TRIPLIXAM (péridopril 10 mg, l'indapamide 2,5 mg et l'amlodipine 10 mg) après prise unique par voie orale, chez des volontaires sains.

08.2 Données d'efficacité

Aucune étude clinique de phase III n'a comparé l'efficacité ou les effets indésirables de l'association à dose fixe des trois antihypertenseurs (TRIPLIXAM) à ceux de la prise séparée de ces médicaments.

Les études démontrant l'efficacité du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine en termes morbi-mortalité sont résumées dans le tableau en annexe 1. Toutefois, elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique de l'association fixe.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des bases de données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un résumé des données de pharmacovigilance internationale des cas notifiés avec l'association fixe périndopril/indapamide lorsqu'elle était administrée avec de l'amlodipine.

Entre le 25 novembre 1997 et le 31 mai 2014, 2 625 cas (5 450 événements) concernant périndopril/indapamide ont été notifiés, chaque cas présentant un ou plusieurs événements indésirables. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 22 477 785 patients-année. La proportion de patients recevant l'amlodipine de façon concomitante est inconnue.

Parmi les 2 625 cas notifiés (5 450 événements), 185 patients étaient également traités par l'amlodipine. Un total de 85 cas ont été des événements indésirables graves.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment notifiés pour PRETERAX en association à l'amlodipine appartiennent aux systèmes (system organe class, SOC) suivants :

- *Troubles du métabolisme et de la nutrition (n=29 cas et 42 événements)* : principalement hyponatrémie (n=19 événements) et hypokaliémie (n=8 événements).
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=28 cas et 32 événements)* : principalement « inefficacité » (n=6 événements), « interaction médicamenteuse » (n=5 événements) et détérioration de l'état général (n=5 événements).
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané (25 cas et 28 événements)* : principalement angio-œdème (n=15 événements).
- *Troubles du système nerveux central (16 cas et 20 événements)* : principalement étourdissements (n=4 événements).
- *Troubles cardiaques (16 cas et 30 événements)* : principalement tachycardie (n=3 événements), bradycardie (n=3 événements) et atrial fibrillation (n=3 événements).
- *Troubles rénaux et urinaires (14 cas et 17 événements)* : principalement insuffisance rénale aigue (n=7 événements).

8.3.2 Données issues du rapport d'évaluation de l'état de référence (Pays-Bas)

Le rapport d'évaluation signale que les effets indésirables attendus avec TRIPLIXAM sont ceux de chaque composant, avec une réduction possible de la fréquence ou de la sévérité de l'œdème périphérique en comparaison à l'amlodipine pris individuellement. En effet, un phénomène de contrebalance entre les composants se produirait quand ils sont pris en association.

8.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants : étourdissements, céphalées, paresthésie, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueusie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue. »

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de TRIPLIXAM repose essentiellement sur des études ayant démontré la bioéquivalence entre la prise séparée et la prise combinée de chacun des composants et TRIPLIXAM, ainsi que sur des essais historiques ayant démontré l'efficacité de chacun des composants (en mono ou bithérapie) en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ces études ayant déjà fait l'objet des évaluations précédentes de la Commission de la transparence, leurs forces et limites sont déjà connues¹.

Le laboratoire n'a pas déposé d'étude permettant de justifier l'efficacité de TRIPLIXAM en traitement de substitution. Aucune étude n'a comparé l'efficacité ou les effets indésirables de l'association à dose fixe des trois antihypertenseurs (TRIPLIXAM) à ceux de la prise séparée de ces médicaments en mono ou bithérapie ou par rapport à une autre trithérapie.

En l'absence de données cliniques, l'intérêt de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association n'est pas démontré. Les données disponibles n'ont pas évalué TRIPLIXAM dans les situations où il pourrait avoir un intérêt, à savoir chez un nombre limité de patients, en dernière intention, uniquement lorsque l'objectif tensionnel a été atteint, et sous réserve d'une bonne tolérance.

Par ailleurs, l'intérêt d'une trithérapie fixe à moyen et long terme chez les patients sévères, nécessitant une trithérapie n'est pas établi pour les raisons suivantes :

- Il n'existe à ce jour aucune étude ayant démontré une amélioration de l'observance chez les patients traités par trithérapie fixe par rapport à l'association libre d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie.
- Du fait de la variabilité des chiffres tensionnels des malades ciblés, même si ces patients sont contrôlés à l'instauration du traitement, des ajustements de doses des composants de TRIPLIXAM seront très probablement nécessaires du fait de la variabilité de la pression artérielle ou de possibles problèmes de tolérance.
- Un risque d'erreur à propos de la composition effective de ce médicament eu égard au besoin thérapeutique des patients et donc d'iatrogénie ne peut être exclu.

L'intérêt d'une prise journalière en lieu et place d'une couverture du nycthémère plus physiologique n'est pas établi. Ainsi, une association fixe de trois antihypertenseurs ne permet pas d'optimiser les prises selon l'heure de la journée pour chacun des constituants : diurétique le matin, répartition des prises dans la journée.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible d'évaluer l'intérêt de cette trithérapie fixe chez les patients susceptibles de la recevoir, en termes d'efficacité ou d'amélioration de l'observance; ni de déterminer son intérêt par rapport à une autre trithérapie (fixe ou non).

En termes de tolérance, les données de pharmacovigilance entre le 25 novembre 1997 et le 31 mai 2014 pour la spécialité PRETERAX (périndopril/indapamide) concernant 2 625 cas notifiés (5 450 événements) dont 185 patients traités également par l'amlodipine. Un total de 85 cas ont été des événements indésirables graves.

Le profil de tolérance de l'association à dose fixe ne devrait pas différer de celui de la prise séparée des trois antihypertenseurs.

¹ HAS [Internet]. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. [Mis à jour en mars 2013 ; cité le 10/11/2014]. Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/rapport_evaluation_medicaments_antihypertenseurs.pdf

09 PROGRAMME D'ETUDES

Le laboratoire propose de « mettre en place une étude observationnelle post-inscription sur le bon usage de TRIPLIXAM ».

En vue de limiter un éventuel mésusage de TRIPLIXAM, le laboratoire propose :

- « Limiter le remboursement de la prescription initiale de TRIPLIXAM aux spécialistes (cardiologue, hypertensiologue, interniste, néphrologue, diabétologue) sans limitation pour le renouvellement de la prescription » ;
- « Mettre à disposition un outil d'aide à la prise pour le patient : une application Smartphone pour les patients qui en disposent ou une brochure à remettre au patient »;
- « Mettre à disposition un outil d'aide à la mémorisation des 4 dosages et des 3 composants de TRIPLIXAM remis en visite médicale aux prescripteurs ».

D'après le laboratoire, « Le nom de marque choisi pour TRIPLIXAM indique clairement par son préfixe TRIPLI qu'il s'agit d'une TRIPLE association, ce qui permet d'alerter le patient quant à la nécessité de bien prendre son traitement et de ne pas le prendre deux fois.

Le suffixe « AM » permet de mémoriser qu'il s'agit d'une association avec de l'amlodipine.

Afin de diminuer le risque d'erreur, un nom de marque (TRIPLIXAM) différent de celui des spécialités existantes (COVERSYL/FLUDEX LP/BIPRETERAX et AMLOR) a été choisi.

TRIPLIXAM s'adresse à des patients qui reçoivent déjà une association fixe (périndopril/indapamide) associée à l'amlodipine. Ces patients sont donc déjà sensibilisés à ce qu'est une association fixe. Le passage à la trithérapie TRIPLIXAM est de ce fait progressif : le patient passant d'un traitement constitué de 2 médicaments, BIPRETERAX (association fixe périndopril/indapamide) et amlodipine à un traitement constitué d'un seul médicament TRIPLIXAM ».

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques (ICA) et les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou inhibiteur du récepteur à l'angiotensine II (ARA II)) ont démontré leur capacité à réduire la mortalité et la survenue des complications cardio-vasculaires des patients hypertendus. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments, à l'exception des bêtabloquants en prévention primaire.

Chez les patients ayant une HTA de grade 2 à 3 ou chez les malades à haut risque, il est recommandé d'instaurer d'emblée un traitement médicamenteux, l'objectif étant d'obtenir un contrôle tensionnel dans les 6 mois. En cas d'échec d'une monothérapie, une bithérapie sera instaurée. Dans les cas les plus sévères, une bithérapie peut être considérée en première intention.

Néanmoins, l'administration d'une bithérapie en première intention, empêchant la modulation individuelle de chaque molécule au préalable, expose à :

- l'administration de deux principes actifs alors qu'un aurait pu suffire.

² Société Française d'Hypertension Artérielle [Internet]. Prise en Charge de l'Hypertension Artérielle de l'Adulte. [Mis à jour en janvier 2013 ; cité le 24 Nov. 2014] Disponible en : <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-l'Adulte.pdf>

³ NICE. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. [Mis à jour en août 2011 ; cité le 24 Nov. 2014] Disponible en : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>

- l'impossibilité de détecter l'inefficacité d'un principe actif donné et, le cas échéant, d'ajuster la posologie ou de changer de classe thérapeutique.

En cas d'échec d'une bithérapie, plusieurs alternatives sont possibles : changer la classe de l'un ou les deux antihypertenseurs de la bithérapie, augmenter la posologie de l'un ou des deux antihypertenseurs de la bithérapie, ou envisager une trithérapie comprenant un diurétique thiazidique. Les bithérapies possibles sont notamment, l'association d'un diurétique thiazidique à un bêtabloquant, un IEC ou un ARA II ou un ICA, l'association d'un ICA à un IEC ou un ARA II, un ICA de la famille des dihydropyridine et un bêtabloquant.

Lorsqu'il est décidé de prescrire une trithérapie, l'association d'un inhibiteur calcique, d'un IEC et d'un diurétique thiazidique est une option thérapeutique qui n'est proposée qu'après échec des différentes étapes sus-décrites.

La Commission rappelle que les patients nécessitant un traitement antihypertenseur par une trithérapie ont une HTA difficilement contrôlable sur le long terme, ont souvent des comorbidités, sont souvent polymédiqués et, de ce fait, sont susceptibles de nécessiter des ajustements de traitement relativement fréquents en termes de principes actifs ou de posologie. Or, les trithérapies fixes ne permettent pas de répondre à ce besoin d'adaptation thérapeutique. Il n'y a pas de donnée permettant de conclure à une meilleure observance avec une trithérapie fixe qu'avec la prise séparée des composants de TRIPLIXAM

► Place de TRIPLIXAM dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de données cliniques, l'intérêt de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies n'est pas démontré.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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 du périndopril, de l'indapamide, et de l'amlodipine pris séparément, évalué sur la baisse des chiffres tensionnels et compte tenu des données de morbi-mortalité, est important. Cependant, l'efficacité de l'association fixe de ces trois antihypertenseurs en termes de réduction des chiffres tensionnels ou de morbi-mortalité n'a pas été démontrée. De même, l'impact sur la persistance au traitement à long terme de cette trithérapie fixe n'est, à ce jour, pas établi.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par l'hypertension artérielle essentielle et les pathologies cardiovasculaires pour lesquelles elle représente un facteur de risque, est important. Celui représenté par les patients pouvant bénéficier de cette spécialité est faible compte tenu de leur nombre très restreint.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable à l'hypertension artérielle constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (Objectifs 69 et 71 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'élément en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces trois principes actifs (y compris en termes d'observance).

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité TRIPLIXAM.

Un impact négatif sur la qualité des soins ne peut être écarté. En effet, comme traitement de substitution, une amélioration en termes d'observance de TRIPLIXAM par rapport à la prise séparée de ses composants n'a pas été démontrée. Le risque de remontée des chiffres tensionnel en cas d'arrêt prolongé (plus de 48h) de la prise de l'association fixe des trois antihypertenseurs pourrait être plus grand qu'avec l'arrêt de l'un des composants de l'association libre. La prise d'une trithérapie à dose fixe peut compliquer la réalisation de l'adaptation thérapeutique en cas d'évolution de l'état tensionnel du patient ou de son environnement, y compris des variations des autres traitements, climatiques... La prise en association fixe des trois antihypertenseurs ne permet pas d'optimiser les prises selon l'heure de la journée pour chacun des constituants. La multiplicité des dosages de TRIPLIXAM peut augmenter le risque de confusion et de mésusage. Enfin, la simplification apparente du traitement antihypertenseur du fait de l'association triple à dose fixe ne doit pas conduire à une prescription par excès.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la de santé publique pour la spécialité TRIPLIXAM comme traitement de substitution.

► Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste de l'angiotensine II).

► En l'absence de données cliniques, l'intérêt de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association n'est pas démontré. Les données disponibles n'ont pas évalué TRIPLIXAM dans les situations où il pourrait avoir un intérêt, à savoir chez un nombre limité de patients, en dernière intention, uniquement lorsque l'objectif tensionnel a été atteint, et sous réserve d'une bonne tolérance.

Compte tenu de ces éléments, mais aussi du fait que le besoin thérapeutique est couvert par les produits disponibles, la Commission considère que, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte, le service médical rendu par TRIPLIXAM est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans son indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Annexe 1. Études de morbi-mortalité réalisées avec le périndopril, l'indapamide ou l'amlodipine, seuls ou en associations libres ou fixes

ETUDE	POPULATION	TRAITEMENT & METHODOLOGIE	RESULTATS
PROGRESS (PROGRESS Collaborative Group, 2001)	-Antécédents d'AVC ou d'AIT -48% hypertendus (PAS $\geq$ 160 ou PAD $\geq$ 90 mmHg), 51% de patients traités pour hypertension -Patients d'Europe, d'Asie et d'Australie n = 6 105	Essai randomisé, double aveugle Bras 1 : périndopril 4 mg/j Ajout d'indapamide 2.5 mg sur décision de l'investigateur. Bras 2 : placebo (n=3054) Durée moyenne : 3,9 ans Association à l'indapamide pour 58% (n=3051) des patients dans le groupe périndopril vs 58 % dans le groupe placebo (placebo d'indapamide)	Critère de jugement principal : Incidence d'AVC (fatal et non-fatal) : RRR = -28 % (IC95 % [-38 à -17 %], p < 0,0001) Critères de jugement secondaires : -Différence intergroupe PAS/PAD sur la durée de l'étude : -9,0/-4,1 mmHg (en faveur du groupe périndopril) -Mortalité totale : RRR = -4% (IC95 % [-18 à 12 %], p=NS) -Mortalité CV : RRR = -9% (IC 95 % : [-25 à 12 %], p=NS) -IDM non-fatal : RRR = -38% (IC 95 % : [-56 à -14 %], p=0,03)
ADVANCE (ADVANCE Collaborative Study Group, 2007)	-Patients diabétiques de type 2 âgés $\geq$ 55 ans -Majoritairement traités pour hypertension (69%) -Antécédent de maladie CV ou $\geq$ 1 FDR CV -Patients d'Europe, d'Asie, d'Australie n = 11 140	Essai randomisé, double aveugle, avec plan factoriel 2 x 2. Bras 1 : association fixe : périndopril/Indapamide (4/1,25 mg/j) Bras 2 : placebo Durée moyenne : 4,3 ans	Critère de jugement principal : Incidence d'événements macrovasculaires et microvasculaires majeurs : RRR -9 % (IC95 % [-17 à -0%], p = 0,041) Critères de jugement secondaires : -Différence intergroupe PAS/PAD sur la durée de l'étude : -5,6/-2,2 mmHg (en faveur du groupe périndopril/indapamide) -Mortalité totale : RRR = -14 % (IC 95 % [-25 à -2 %] p = 0,025) -Mortalité CV : RRR = -18 % (IC 95 % : [-32 à -2 %] ; p = 0,027) -Evènements macrovasculaires : RRR -8 % (IC95% [-19 à 4%] p = 0,16) -Evènements microvasculaires RRR -9 % (IC95% [20 à 4%] p = 0,16) -Evènements rénaux totaux : RRR -21 % (IC95% [-27 à -15] p < 0,0001)
ADVANCE-CCB⁴ (Chalmers, 2014)	Sous-groupe d'ADVANCE avec un ICA à l'entrée dans l'étude (n = 3 427)	Cf. ci-dessus Périndopril/indapamide vs placebo en association à un ICA	Critère de jugement principal : -Evènements macrovasculaires et microvasculaires majeurs : RRR -12 % (IC 95 % : [-28 à 8%], p = NS) Critères de jugement secondaires : -Mortalité totale : RRR = -28 % (IC95% [-43 à -10 %], p = NR) -Mortalité CV : RRR = -24 % (IC 95 % [-43 à -22 %] p = NS)

⁴ L'étude ADVANCE-CCB consistait en une analyse de sous-groupe en post-hoc de l'étude ADVANCE, ayant comparé l'association fixe : périndopril/indapamide versus un placebo. Cette analyse portant sur la fraction de patients consommant un ICA en début d'essai, constitue la seule évidence provenant d'un essai randomisé évaluant l'association des principes actifs présents dans TRIPLIXAM. Néanmoins, elle apporte un faible niveau de preuve.

ETUDE	POPULATION	TRAITEMENT & METHODOLOGIE	RESULTATS
HYVET (Beckett, 2008)	-Hypertendus (PAS ≥ 160 mmHg) -Patients très âgés de 80 ans ou plus -Patients d'Europe, de Chine, d'Australie, et de Tunisie n= 3 845	Essai randomisé, double aveugle Bras 1 : indapamide 1,5 mg, ajout de péridopril (2 ou 4 mg/j) pour atteindre l'objectif de pression artérielle (150/80 mmHg) Bras 2 : placebo d'indapamide (et de péridopril le cas échéant). Durée médiane : 1,8 an	Critère de jugement principal : -AVC fatal/non-fatal : HR = 0.70 IC95% [0.49 à 1.01] p=0.06 RRR=30% [-1 à 51] Critères de jugement secondaires -Différence intergroupe PAS/PAD à 2 ans: -15,0/-6,1 mmHg (en faveur d'indapamide) -Association au péridopril pour 73,4% des patients dans le groupe indapamide (vs 85,2 % dans le groupe placebo (double placebo)) -Mortalité totale : RRR = -21% (IC95% :[-35 à -5 %], p = 0,02) -Mortalité CV : RRR = -23% (IC95% [-40 à 1%], p = 0,06) -AVC fatal : RRR = -39% (IC95% [-62 à -1 %] , p < 0,05) -Evènement CV fatal/non fatal : RRR = -34 % (IC95% :[-47 à 18 %] p < 0,001) -Insuffisance cardiaque: RRR = -64 % (IC95% [-78 à -42 %] p < 0,001)
PATS (Liu, 2009)*	-Antécédents d'AVC ou d'AIT - 84% hypertendus -Patients Chinois N = 5 665	Essai randomisé, en double aveugle Bras 1 : indapamide 2,5 mg Bras 2 : placebo Durée médiane : 2 ans Différence intergroupe PAS/PAD à 2 ans : -6,8 /- 3,3mmHg (en faveur d'indapamide)	Critère de jugement principal : -Récurrence d'AVC fatal/non-fatal : RRR = -30 % (IC 95 % [- 43 à -14 %] ; p < 0,001) Critères de jugement secondaires -Mortalité totale : RRR = -13 % (IC95% [-30 à 9 %], p = 0,23) -Mortalité CV : RRR = -18 % (IC95% [-39 à 9 %] p = 0,17) -AVC fatal : RRR = -26% (IC95% [-47 à 3 %], p = 0,07) -AVC non fatal: RRR = -31% (IC 95%: [-46 à -11 %], p = 0,005) -Evènement CV fatal/non fatal [#] : RRR = -25 % (IC95% [-38 à -11 %], p = 0,002)
ALLHAT (ALLHAT, 2002)	-Hypertendus -Au moins 1 autre FDR coronaire -âge ≥ 55 ans N = 33 357	Essai randomisé, double aveugle Bras 1 : amlodipine (2,5-10 mg/j) ou lisinopril (10-40 mg/j) Bras 2 : chlortalidone (12,5-25 mg/j) Puis titration du traitement à l'étude et ajout, si nécessaire, d'autres antihypertenseur pour atteindre l'objectif de pression artérielle (<140/90 mmHg) Durée moyenne : 4,9 ans Différence intergroupe PAS/PAD : +0,8/+0,8 mmHg	Critère de jugement principal : - Composite d'IDM non-fatal et d'évènements coronaires fatals: RRR -2% (IC95%: [-10 à 7%] p = 0,65) Critères de jugement secondaires - Mortalité totale : RRR= -4 % (IC95% [-11 à 2 %] p=0,2) - AVC : RRR = -7 % (IC95% [-18 à 6%], p = 0,28) - Insuffisance cardiaque: RRR = 38 % (IC95% [25 à 52%], p < 0,001)
ASCOT BPLA (Dahlöf, 2005)*	-Patients hypertendus sans antécédent de pathologie cardiovasculaire -≥ 3FDR CV N = 19 257	Randomisée, schéma PROBE Bras 1 : amlodipine 5-10 mg +/- péridopril 4-8 mg vs. aténolol 50-100 mg +/- Bras 2 : bendrofluméthiazide 1,25-2,5 mg et potassium Durée médiane : 5,5 ans Différence intergroupe PAS/PAD sur la durée de l'étude : -2,7/-1,9 mmHg (en faveur du groupe amlodipine +/- péridopril)	Critère de jugement principal -IDM non-fatal + mortalité coronaire : RRR= -10 % (IC95% [-21 à 2 %]; p=0,10) Critères de jugement secondaires -Mortalité totale : RRR= -11% (IC95% [-19 à -1 %] p=0,025) -Mortalité CV : RRR= -24 % (IC95% [-35 à -10 %]; p=0,001) -AVC fatal et non-fatal : RRR= -23 % (IC95% [-34 à -1%] p=0,0003) -Evènements coronaires totaux : -13 % (IC95% [-21à -4 %]; p=0,007) -Insuffisance cardiaque : -16 % (IC95% [-34 à 5 %] p=0,13)

AIT = Accident ischémique transitoire ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; FDR = facteur de risque; ICA = inhibiteur calcique; IDM : infarctus du myocarde ; N = Nombre de patients, NS : non-statiquement significatif ; NR : Non reporté ; PAD = pression artérielle diastolique ; PAS = pression artérielle systolique; PROBE = *prospective randomized open blinded end-point*