

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

*Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019***périndopril / indapamide / amlodipine****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)

Laboratoire SERVIER

Code ATC	C09BX01 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) autres associations)
Motif de l'examen	Nouvelle demande d'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 »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet.
ISP	TRIPLIXAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de : - l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie avec TRIPLIXAM par rapport à une triple association libre, - l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association, - et malgré l'intérêt possible des triples associations fixes, la Commission considère que TRIPLIXAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle en tant que traitement substitutif chez des patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe de périndopril/ d'indapamide et d'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription de la spécialité TRIPLIXAM sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le 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.**

TRIPLIXAM est une association fixe de trois antihypertenseurs : périndopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion), indapamide (diurétique apparenté thiazidique) et amlodipine (inhibiteur calcique dérivé de la dihydropyridine).

Les spécialités TRIPLIXAM, correspondant à quatre combinaisons de dosages, ne couvrent pas toutes les associations possibles des 3 composants libres. En effet, elles ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant :

- 2,5 mg de périndopril quel que soit le dosage des deux autres molécules¹ ;
- 2,5 mg d'indapamide en association avec 5 mg de périndopril et 5 ou 10 mg d'amlodipine ;
- 1,25 mg d'indapamide en association avec 10 mg de périndopril et 5 ou 10 mg d'amlodipine.

Dans son premier avis d'inscription du 4 mars 2015², la Commission avait considéré que le service médical rendu de TRIPLIXAM était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM, compte tenu notamment :

- d'une évaluation reposant uniquement sur des études de bioéquivalence entre la prise séparée et la prise combinée de chacun des constituants de TRIPLIXAM ;
- de l'absence de données cliniques permettant de justifier l'efficacité de TRIPLIXAM en traitement de substitution lorsque l'objectif tensionnel a été atteint (indication de l'AMM).
- de l'absence d'étude permettant d'évaluer l'efficacité ou la tolérance de TRIPLIXAM par rapport à une autre trithérapie (fixe ou non) ;
- de l'absence d'étude ayant démontré une amélioration de l'observance chez les patients traités par trithérapie fixe par rapport à ceux traités par association libre ;
- du besoin thérapeutique couvert par les autres produits disponibles ;
- qu'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.

¹ L'AMM de la spécialité TRIPLIXAM 2,5 mg/0,625 mg/5 mg, seule de la gamme à contenir 2,5 mg de périndopril, est abrogée depuis 2016

² HAS. Avis de la commission de la Transparence. Inscription TRIPLIXAM du 04/03/2015.

- de la difficulté à réaliser l'adaptation thérapeutique en cas d'évolution de l'état tensionnel du patient ou de survenue de problème de tolérance ;
- de la multiplicité des dosages pouvant augmenter le risque de confusion et de mésusage.

A noter que les spécialités TRIPLIXAM sont commercialisées depuis 2016³ sans être remboursables en France.

TRIPLIXAM est la 3^{ème} association fixe de trois antihypertenseurs indiquée en substitution à une triple association libre : la spécialité EXFORGE HCT (hydrochlorothiazide, valsartan et amlodipine) est commercialisée en non remboursable, et les AMM des spécialités TRISEVIKAR et TRIAXELER (olmésartan/amlodipine/hydrochlorothiazide) ont été respectivement archivées en 2016 et en 2015.

Sur la base de l'actualisation des données de pharmacovigilance et des nouvelles recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle^{4,5,6}, le laboratoire sollicite une nouvelle demande d'inscription de TRIPLIXAM dans l'indication de son AMM.

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.

³ Source : répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM.

⁴ HAS/SFHTA - HAS. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Rapport d'élaboration. Septembre 2016.

⁵ Mancia G, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018;98.

⁶ ACC/AHA 2017 - ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:e13-e115.

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 MEDICAL ^{5,6,7,8}

L'hypertension artérielle (HTA) est définie comme une élévation de la pression artérielle, comprenant une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet médical et confirmées au cours de 3 consultations successives. Les valeurs de pression artérielle en automesure tensionnelle (AMT) ou en mesure ambulatoire de la PA diurne (MAPA) correspondant à une HTA sont une PAS ≥ 135 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg.

D'après les recommandations nationales⁴, l'HTA est classée en différents grades selon le niveau de PAS et/ou de PAD :

- HTA de grade 1 : PAS ≥ 140 -159 mmHg et/ou PAD ≥ 90 -99 mmHg,
- HTA de grade 2 : PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 100 mmHg.

Les récentes recommandations de l'ESC⁵ définissent un grade supplémentaire par rapport aux recommandations nationales : HTA de grade 3 ou « HTA sévère » correspondant à une PAS ≥ 180 mmHg et/ou une PAD ≥ 110 mmHg.

Dans la majorité des cas (90%), l'hypertension artérielle de l'adulte est essentielle, sans cause précise identifiée. Elle peut être favorisée par plusieurs facteurs de risque (âge, surpoids, alimentation, sédentarité,...). Elle concernerait entre 12 et 14 millions d'adultes en France, avec une incidence annuelle estimée à environ 1,2 millions de nouveaux cas⁴. Plus rarement, l'HTA est secondaire (10%), faisant suite à une autre maladie d'origine rénale, surrénalienne, neurovasculaire ou hormonale.

D'après les recommandations nationales⁴ et les données issues de l'enquête nationale Esteban^{9,10}, près de 50% des patients traités ont une pression artérielle insuffisamment contrôlée. Les principales raisons de cette insuffisance du contrôle tensionnel⁴ sont l'absence d'action thérapeutique correctrice par le praticien, une mauvaise observance du patient et un manque d'implication du système de santé dans la prise en charge des maladies chroniques.

La prise en charge antihypertensive vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires (décès, AVC, IDM et démence) et rénales de l'HTA (insuffisance rénale terminale).

Elle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques, associées ou non à un traitement médicamenteux, et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel⁴.

⁷ HAS 2013 - HAS. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

⁸ HAS/SFHTA-Algorithm - HAS/SFHTA. Algorithme. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁹ Enquête transversale menée en France entre 2014 et 2016 auprès d'adultes âgés de 18 à 74 ans.

¹⁰ Perrine a-l. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Disponible sur le site : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/pdf/2018_10_1.pdf

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par un diurétique, un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), ou un bêtabloquant uniquement en cas de prévention secondaire des événements cardiaques (IDM récent ou insuffisance cardiaque). En cas d'échec d'une monothérapie, il est recommandé d'instaurer une bithérapie préférentiellement fixe. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un IEC (ou ARAII), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale. Une fois l'association efficace établie, il peut être plus confortable pour le patient de disposer d'associations fixes⁴.

Les recommandations de l'ESC⁵ préconisent dans les cas sévères un traitement d'emblée par une bithérapie, de préférence fixe. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint par une bithérapie à doses maximales, une trithérapie, préférentiellement fixe, doit être envisagée. Elles proposent l'utilisation des associations fixes en faisant l'hypothèse d'une amélioration de l'observance des patients au traitement antihypertenseur.

A ce jour, deux spécialités d'association fixe de 3 classes thérapeutiques sont commercialisées en France en non remboursables dans le traitement substitutif de l'HTA contrôlés : EXFORGE HCT (valsartan / hydrochlorothiazide / amlodipine) et TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine).

Conclusion sur la couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert par les traitements disponibles à savoir les associations libres du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine ou les combinaisons d'une bithérapie fixe avec une 3^{ème} molécule seule, aux mêmes dosages.

Cependant, il existe un besoin médical à disposer de trithérapies fixes ayant démontré une efficacité dans la prévention des complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle, notamment par une amélioration démontrée de l'observance des patients au traitement antihypertenseur, chez des patients contrôlés par l'association libre des constituants pris simultanément à la même posologie (traitement de substitution).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIPLIXAM sont les trithérapies pouvant être utilisées dans le traitement de l'HTA essentielle, chez les patients déjà contrôlés par l'association à dose fixe des trois principes actifs de TRIPLIXAM pris aux mêmes doses, à savoir :

- **périndopril 5 mg, indapamide 1,25 mg et amlodipine 5 ou 10 mg.**
- **périndopril 10 mg, indapamide 2,5 mg et amlodipine 5 ou 10 mg.**

Il s'agit ainsi des associations libres et/ou fixes des trois molécules périndopril, d'indapamide et d'amlodipine pris aux mêmes doses en triple association libre, en double association fixe + une 3^{ème} molécule libre ou en triple association fixe.

Les spécialités des molécules libres constituant la trithérapie sont :

- COVERSYL 5 et 10 mg (SERVIER) et ses génériques : périndopril ;
- FLUDEX 2,5 mg (SERVIER) et ses génériques : indapamide ;
- AMLOR 5 et 10 mg (PFIZER) et ses génériques : amlodipine.

A noter qu'aucune spécialité à base d'indapamide seule dosée à 1,25 mg n'est disponible à ce jour ; l'association libre avec ce dosage est donc impossible.

Les bithérapies fixes pouvant être associées à une 3^{ème} molécule libre pour constituer la trithérapie sont :

- BIPRETERAX 5 mg / 1,25 mg et 10 mg/ 2,5 mg (SERVIER) et ses génériques : périndopril / indapamide ;
- COVERAM 10 mg / 5 mg et 10 mg / 10 mg (SERVIER) : périndopril / amlodipine.

Toutes ces spécialités ont un SMR important dans les indications de leurs AMMs.

Il n'existe pas d'autres trithérapies fixes composées des trois mêmes constituants de TRIPLIXAM.

Les associations libres et/ou fixes de trois constituants autres que ceux de TRIPLIXAM, à savoir périndopril, indapamide et amlodipine, ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où TRIPLIXAM est indiqué dans le traitement de l'HTA uniquement en substitution chez les patients déjà contrôlés avec l'association périndopril / indapamide et amlodipine.

Ainsi, les autres trithérapies fixes indiquées dans le traitement substitutif de l'HTA ne sont pas retenues en tant que comparateurs cliniquement pertinents : EXFORGE HCT (valsartan / hydrochlorothiazide / amlodipine), TRISEVIKAR et TRIAXELER (olmésartan / amlodipine / hydrochlorothiazide).

A noter que la spécialité EXFORGE HCT a été examinée une première fois, en 2010, par la Commission de la Transparence qui a considéré que son SMR était insuffisant (avis d'inscription du 31/03/2010). En 2012¹¹, lors d'une deuxième demande d'inscription, la Commission a estimé, que son SMR était important chez des patients stables et dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association libre de chacun des principes actifs (sous forme de trois monothérapies ou d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie) aux mêmes doses. Ce SMR a été conditionné à la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par EXFORGE HCT pour une HTA.

A ce jour, cette spécialité est commercialisée³ en non remboursable et l'étude post-inscription n'a de ce fait pas été mise en place.

Les spécialités TRISEVIKAR et TRIAXELER ont vu leurs AMM respectivement abrogées en 2015 et en 2016 ; les 2 laboratoires avaient retiré leur demande d'inscription, suite aux projets d'avis de la Commission en date du 24/07/2013 qui leur avait octroyé un SMR insuffisant.

Il existe une autre triple association fixe d'antihypertenseurs, MODUCREN (timolol / amiloride / hydrochlorothiazide) disposant d'une AMM uniquement dans le traitement additionnel de l'HTA en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par bêtabloquant ou par diurétique (SMR important – avis de renouvellement d'inscription en date du 30/05/2018).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIPLIXAM en traitement substitutif de l'HTA chez les patients déjà contrôlés par périndopril, indapamide et amlodipine sont les associations libres et/ou fixes des trois constituants pris aux mêmes doses de la spécialité TRIPLIXAM mentionnées ci-dessus.

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. Inscription EXFORGE HCT du 28/03/2012.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger

TRIPLIXAM a l'AMM depuis 2014 dans la plupart des pays européens sauf au Royaume-Uni, en Allemagne et en Espagne.

Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Pays-Bas	Oui (01/06/2014)	Indication de l'AMM
Belgique	Oui (01/10/2014)	Indication de l'AMM
Italie	Oui (01/08/2015)	Indication de l'AMM
Autriche Chypre Malte Pologne	Non	Sans objet
Bulgarie	Oui (02/12/2014)	Hypertension essentielle, Cardiopathie hypertensive
Croatie	Oui (30/05/2015)	Indication de l'AMM
Estonie	Oui (01/07/2014)	Hypertension essentielle, Cardionéphropathie hypertensive, Hypertension secondaire
Finlande	Oui (01/09/2014)	Indication de l'AMM
Grèce	Oui (01/07/2015)	Indication de l'AMM
Hongrie	Oui (01/03/2015)	Indication de l'AMM
Irlande	Oui (01/09/2014)	Indication de l'AMM
Lettonie	Oui (01/07/2014)	Indication de l'AMM
Lituanie	Oui (17/07/2014)	Indication de l'AMM
Luxembourg	Oui (18/12/2014)	Indication de l'AMM
Portugal	Oui (30/04/2015)	Indication de l'AMM
République Tchèque	Oui (01/10/2014)	Indication de l'AMM
Roumanie	Oui (17/09/2015)	Indication de l'AMM
Slovaquie	Oui (01/02/2015)	Indication de l'AMM
Slovénie	Oui (25/08/2014)	Indication de l'AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 mars 2015 (Inscription)
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.
SMR (libellé)	Insuffisant.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Place 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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La nouvelle demande d'inscription de TRIPLIXAM repose sur :

- Le rappel des données de bioéquivalence présentées lors de la demande initiale ;
- Deux études cliniques de phase III, randomisées, comparatives dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la triple association fixe sur un critère intermédiaire (pression artérielle) et sa tolérance chez des patients ayant une pression artérielle non contrôlée malgré une mono ou bithérapie (traitement additionnel) : l'une par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide¹² et l'autre par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide associée à de l'amlodipine¹³.
- Une mise à jour des données de tolérance (PBRER).

Le laboratoire a également déposé des études bibliographiques ayant évalué l'observance et la persistance des associations fixes d'antihypertenseurs :

- La méta-analyse de Du et al. de 2018¹⁴ (8 cohortes rétrospectives et 1 prospective) ayant comparé une bithérapie fixe versus une bithérapie libre, comprenant un ARA II + un diurétique ou un inhibiteur calcique ; cette étude n'est pas prise en compte dans cet avis étant donné son faible niveau de preuve et qu'elle n'ait pas évalué une trithérapie fixe.
- L'étude rétrospective américaine de Xie et al. de 2014¹⁵ ayant comparé une trithérapie fixe, une bithérapie fixe associée à un 3^{ème} composant en association libre et une trithérapie libre, comprenant olmesartan ou valsartan + amlodipine + hydrochlorothiazide ; elle ne sera pas prise en compte du fait du faible niveau de preuve et que les constituants sont différents de ceux de TRIPLIXAM.

¹² Mourad J-J, et al. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Hypertens. 2017;35(7):1481-95.

¹³ Nedogoda SV, et al. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. Cardiol Ther. 2017;6(1):91-104.

¹⁴ Du LP, et al. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. J Clin Hypertens 2018;20(5):902-907

¹⁵ Xie L, et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. Curr Med Res Opin. 2014; 30(12):2415-22

09.1 Rappel des conclusions de l'avis initial du 4 mars 2015¹⁶

Les données d'efficacité déposées par le laboratoire reposaient 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 ainsi que l'absence d'interaction entre ces composés et le bol alimentaire.
- les données issues des études de développement qui ont démontré l'efficacité du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine en termes morbi-mortalité, en mono- ou bithérapie.

Discussions de la Commission:

« 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 connues.

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) concernent 2 625 cas notifiés (5 450 événements) dont 185 patients traités également par l'amlodipine. Un total de 85 cas ont été

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence sur TRIPLIXAM datant du 04/03/2015.

des évènements 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 ».

Conclusion de la Commission :

« Compte tenu notamment de ces éléments, mais aussi du fait que le besoin thérapeutique est couvert par les produits disponibles, la Commission a considéré 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. »

09.2 Nouvelles données

9.2.1 Efficacité

9.2.1.1 Etude de Mourad et al. (2017)

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, d'une durée de 4 mois, dont l'objectif était d'établir la supériorité de TRIPLIXAM par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide.

Les patients inclus devaient avoir une HTA de grades 1 et 2 définie par une PAS comprise entre 150 et 180 mmHg et une PAD comprise entre 95 et 110 mmHg.

Tous les patients étaient traités préalablement, un mois avant la randomisation, par une association fixe périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg. Seuls les patients non contrôlés ont été ensuite randomisés dans deux groupes de traitement soit pour recevoir une trithérapie fixe par périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg / amlodipine 5 mg - TRIPLIXAM) soit pour continuer une bithérapie fixe par périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg. Après un mois de traitement, tous les patients non contrôlés de chaque groupe étaient traités par périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg / amlodipine 5 mg. En cas de tension non contrôlée, les dosages étaient augmentés chaque mois, jusqu'à un dosage de périndopril 10 mg / indapamide 1,25 mg / amlodipine 10 mg.

A noter que les patients inclus ne correspondaient pas à l'AMM de TRIPLIXAM à savoir le traitement de l'HTA en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

Un total de 454 patients a été randomisé : 227 patients dans chaque groupe. A l'inclusion, l'âge moyen était de 55 ans, la PAS moyenne de 162 mmHg et la PAD moyenne de 101 mmHg. L'ancienneté de l'hypertension était en moyenne de 6,6 ans avant l'inclusion. La majorité des patients étaient préalablement traités par des antihypertenseurs (89%) : 46% par une monothérapie et 54% par une bithérapie.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la PAS à 1 mois de traitement par rapport à la valeur initiale, dans la population ITT. La supériorité de la trithérapie fixe par rapport à la bithérapie fixe a été démontrée avec une réduction de la PAS de -3,1 mmHg entre les groupes ($p=0,02$, analyse ANCOVA).

Les critères de jugement secondaires principaux étaient la PAD à 1 mois de traitement par rapport à la valeur initiale, le taux de pression artérielle contrôlée (PAS/PAD < 140/90 mmHg), le taux de réponse au traitement (PA contrôlée ou PAS diminuée de 20 mmHg ou PAD diminuée de 10 mmHg), et l'observance. Aucune mesure n'a été prévue pour gérer l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests pour l'analyse des critères de jugement secondaires ; de ce fait, ils ne seront pas détaillés dans cet avis.

9.2.1.2 Etude de Nedogoda et al. (2017)

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, contrôlée, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, dont l'objectif était d'établir la supériorité d'une TRIPLIXAM par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide associée à l'amlodipine.

Les patients inclus devaient avoir une HTA non contrôlée par une monothérapie à dose maximale ou une bithérapie fixe, à base de constituants autre que ceux étudiés (périndopril, indapamide ou amlodipine) et avec une PAS moyenne comprise entre 140 mmHg et 160 mmHg et une PAD moyenne comprise entre 90 mmHg et 100 mmHg.

A noter que les patients inclus ne correspondaient pas à l'AMM de TRIPLIXAM à savoir le traitement de l'HTA en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement pour recevoir soit une triple association fixe périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg / amlodipine 5 mg (1 comprimé, 1 fois par jour le matin) soit l'association d'une bithérapie fixe périndopril 5 mg / indapamide 1,25 mg + de l'amlodipine 5 mg (2 comprimés, 1 fois par jour le matin).

Un total de 148 patients a été inclus dans l'étude. A l'inclusion, l'âge moyen était de 56 ans, la PAS moyenne de 149 mmHg et la PAD moyenne de 94 mmHg. L'ancienneté de l'hypertension était en moyenne de 8,2 ans avant l'inclusion. Tous les patients étaient préalablement traités par des antihypertenseurs : 28% par une monothérapie et 72% par une bithérapie.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la PAS et PAD à 12 semaines par rapport à la valeur initiale (population ITT). La différence moyenne de PAS entre la trithérapie fixe et la trithérapie libre était de - 1,4 mmHg (IC95% [-5,1 ; 2,2]).

A noter que le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas décrit dans la publication.

9.2.2 Qualité de vie

Aucune donnée avec TRIPLIXAM n'a été fournie.

9.2.3 Tolérance

► Données issues d'études cliniques

Dans l'étude de Mourad et al. (n=454), 22% des patients du groupe TRIPLIXAM et 25% des patients du groupe bithérapie fixe périndopril / indapamide ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, une hyperuricémie, une augmentation de l'acide urique dans le sang, une hypokaliémie, une toux, une rhinopharyngite, un œdème périphérique, une hypercholestérolémie et une hyperglycémie. Seuls 5 patients ont rapporté une hypotension au cours de l'étude (0,9%). Au total, 8 patients ont arrêté l'étude en raison de la survenue d'un EI (asthénie et vertiges, œdème périphérique, dysfonction érectile et toux) ; la majorité classée en non graves. Deux patients ont signalé un EI grave (rupture du tendon et méningiome bénin) ; tous deux considérés comme non liés au traitement.

Dans l'étude de Nedogoda et al.¹³ (n=148), 19% des patients du groupe TRIPLIXAM et 22% des patients du groupe bithérapie fixe périndopril / indapamide + amlodipine ont rapporté au moins un EI. Un patient dans chaque groupe a arrêté l'étude pour mauvaise tolérance (hypertension et éruption cutanée). Des EI considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 4% des patients du groupe TRIPLIXAM et chez 7% des patients du groupe périndopril / indapamide + amlodipine. Un seul cas d'hypotension, considéré comme non lié au traitement, a été signalé dans le groupe périndopril / indapamide + amlodipine. Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ont été, dans le groupe TRIPLIXAM, l'hypokaliémie (3%) et rhinopharyngite (3%), et dans le groupe périndopril / indapamide + amlodipine, l'augmentation du taux de potassium (3%),

augmentation du taux d'urée plasmatique (3%) et hyperuricémie (3%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

► Données issues des PBRER

TRIPLIXAM est autorisé depuis décembre 2013 dans l'Union Européenne selon une procédure décentralisée et est depuis commercialisé dans 57 pays.

D'après le premier PBRER disponible, couvrant la période du 03/07/2013 au 25/11/2017, l'exposition cumulée aux principes actifs périndopril / indapamide / amlodipine a été estimée à 1 213 886 patients-années.

Au cours de cette période, parmi les nouveaux signaux détectés, 9 ont été clôturés :

- trois classés comme réfutés : syndrome de DRESS, hallucination, anémie ;
- six classés comme risques identifiés non importants :
 - o 4 signaux liés au périndopril : interaction avec le racécadotril, interaction avec les inhibiteurs de mTOR (augmentant le risque d'angioedème), de psoriasis et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
 - o 2 signaux liés à l'indapamide : interaction avec allopurinol augmentant le risque d'hypermotilité et de myopie (trouble de la vision) ;

L'évaluation du précédent PSUR a abouti aux conclusions suivantes :

- un nouveau risque important identifié lié au périndopril a été ajouté en cas d'usage concomitant avec les médicaments du système rénine angiotensine-aldostérone, augmentant le risque de survenue d'une hypotension, d'une hyperkaliémie et d'insuffisance rénale aiguë ;
- deux contre-indications liées au périndopril ont été ajoutées en cas de sténose de l'artère rénale et de traitement par circulation extra-corporelle, ainsi qu'une mise en garde en cas d'hyperaldostéronisme.

Par ailleurs, quatre risques identifiés importants (hépatite dont encéphalopathie hépatique, hépatite fulminante, infarctus du myocarde, arythmie et pancréatite) et un risque potentiel (œdème pulmonaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque) issus du rapport d'évaluation d'un générique à base d'amlodipine¹⁷ ont été listés.

► 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, somnolence, dysgueisie, troubles visuels, diplopie, acouphènes, vertiges, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, perturbations du transit intestinal), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue ».

Modifications du RCP depuis le précédent avis de la Commission

Depuis le dernier avis de la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques suivantes :

- 4.3. « Contre-indications » : ajout de contre-indications en cas d'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan, de traitement par circulation extracorporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement, de sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique ;
- 4.4. « Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde en cas d'hypertension rénovasculaire et d'hyperaldostéronisme primaire ; et ajout d'une précaution d'emploi en cas d'interaction médicamenteuses avec le co-trimoxazole, les inhibiteurs mTOR ;
- 4.5. « Interactions médicamenteuses » : ajout de l'interaction avec le tacrolimus ;

¹⁷ Rapport d'évaluation public du MHRA sur AMLODIPINE PFIZER. Février 2015.

- 4.8. « Effets indésirables » : ajout de trouble de la vision, de trouble extrapyramidal, nécrolyse épidermique toxique et diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Données issues du PGR

Les risques identifiés importants ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le dernier PGR européen en vigueur datant du 24/04/2019 sont les suivants :

Risques importants identifiés	Hypotension (dont hypotension lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments du SRAA)
	Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments du SRAA)
	Hypokaliémie
	Hyperkaliémie (dont hyperkaliémie lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments du SRAA)
	Neutropénie-Agranulocytose-Thrombocytopénie
	Fœtotoxicité-exposition au cours du 2ème et 3ème trimestres de la grossesse
	Angio-œdème
	Réactions anaphylactoïdes
	Réactions de photosensibilité
	Hépatite (dont encéphalopathie hépatique, hépatite fulminante)
	Infarctus du myocarde
	Arythmie
	Pancréatite
Risques importants potentiels	Exposition au cours du 1er trimestre de la grossesse
	Œdème pulmonaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque
Informations manquantes	Enfants et adolescents (<18 ans)

09.3 Résumé & discussion

TRIPLIXAM est une association fixe de trois antihypertenseurs, le périndopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion), l'indapamide (diurétique apparenté thiazidique) et l'amlodipine (inhibiteur calcique dérivé de la dihydropyridine), indiquée dans le 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.**

Lors de la première demande d'inscription au remboursement de TRIPLIXAM (avis de la Commission du 04/03/2015), seules des études de bioéquivalence et les études cliniques de développement de chacun des composants en mono ou bithérapie sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avaient été fournies. La Commission avait regretté qu'aucune étude clinique évaluant l'efficacité, la tolérance ou l'observance de TRIPLIXAM n'ait été réalisée dans l'indication de l'AMM. La Commission avait conclu que l'intérêt de TRIPLIXAM chez les patients susceptibles de le recevoir n'était pas établi et avait ainsi donné un avis défavorable au remboursement. Cette spécialité est à ce jour commercialisée en non remboursable.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé 2 études cliniques ayant évalué l'efficacité de la trithérapie fixe TRIPLIXAM sur la réduction de la pression artérielle par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide et par rapport à une bithérapie fixe périndopril / indapamide associée à de l'amlodipine chez des patients non contrôlés par leur traitement antihypertenseur (traitement additionnel). La supériorité de la trithérapie fixe a été démontrée par rapport à la bithérapie fixe périndopril / indapamide sur la réduction de la PAS après 1 mois de traitement, avec une différence absolue de -3,1 mmHg (étude de Mourad et al.¹²).

Aucune différence n'a été démontrée entre la trithérapie fixe et la bithérapie fixe périndopril / indapamide associée à l'amlodipine seule sur la pression artérielle systolique (étude de Nedogoda et al.¹³).

Le profil de tolérance de TRIPLIXAM a été similaire à celui déjà connu.

Discussion

Aucune donnée clinique n'est disponible pour évaluer l'intérêt de TRIPLIXAM, y compris en termes d'observance et de qualité de vie, par rapport à la trithérapie libre des trois composants, dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association, pris simultanément aux mêmes posologies.

De plus, il n'existe aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité de la trithérapie périndopril, indapamide et amlodipine en termes de morbi-mortalité. Les seules nouvelles données d'efficacité avec TRIPLIXAM proviennent de deux études cliniques, de courtes durées (entre 3 et 4 mois), réalisées sur un critère intermédiaire (réduction de la pression artérielle) chez un faible nombre de patients hypertendus non contrôlés (entre 158 et 454 patients). Ces études ont montré une faible quantité d'effet sur la pression artérielle avec la trithérapie fixe TRIPLIXAM par rapport à une bithérapie fixe.

Par ailleurs, il persiste un risque d'erreur médicamenteuse par le patient et le praticien compte tenu de la multiplicité des spécialités et des dosages de TRIPLIXAM.

L'impact de TRIPLIXAM sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, malgré l'intérêt possible des triples associations fixes, TRIPLIXAM n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

09.4 Programme d'études

Il n'y a, à ce jour, pas d'études en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la HAS et de la SFHTA de 2016, la prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Un traitement médicamenteux est débuté d'emblée :

- en cas d'HTA de grade 2,
- en cas d'HTA de grade 1, chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé soit, ayant également une atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une maladie associée aggravant le risque cardio-vasculaire (diabète, insuffisance rénale chronique) et/ou une estimation du RCV global > 20 % à 10 ans.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer, en 1^{ère} intention, une monothérapie par l'une des 4 classes d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus :

- les diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- les inhibiteurs calciques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés mais apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'ils ne soient plus une classe de choix en prévention primaire, ces médicaments restent un traitement de 1^{ère} intention en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée après 1 mois de traitement, il est recommandé d'instaurer une bithérapie, en 2^{ème} intention, qui comportera préférentiellement une association de deux classes parmi les quatre recommandées en 1^{ère} intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées.

Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, en 3^{ème} intention, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC ou ARAI), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Les recommandations nationales soulignent qu'une évaluation régulière de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et au traitement médicamenteux est nécessaire et celle-ci est favorisée par l'utilisation d'associations fixes, une fois l'association efficace établie.

Les recommandations de l'ESC de 2018 préconisent, en 1^{ère} intention, un traitement d'emblée par une bithérapie (préférentiellement fixe), en cas d'HTA de grade 2 ou en cas d'HTA de grade 1 avec un risque cardiovasculaire élevé. Une monothérapie est réservée en 1^{ère} intention, au patient présentant une hypertension de grade 1, à faible risque cardiovasculaire, et chez les patients âgés (≥ 80 ans). Elles rappellent que lors de la mise en place du traitement, que ce soit par monothérapie ou par une association, les doses peuvent être augmentées progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif tensionnel. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint par une bithérapie à doses maximales, une trithérapie, préférentiellement fixe, doit être envisagée. Elles proposent l'utilisation des associations fixes dans l'objectif d'améliorer l'observance des patients au traitement antihypertenseur.

La Commission rappelle que les seuils définissant les grades de l'HTA sont consensuels mais n'ont pas été fondés sur des données probantes.

► Place de TRIPLIXAM dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de :

- l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie avec TRIPLIXAM par rapport à une triple association libre,
- l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association,
- et malgré l'intérêt possible des triples associations fixes,

la Commission considère que TRIPLIXAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle en tant que traitement substitutif chez des patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe de périndopril/ d'indapamide et d'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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, est important.
En traitement de substitution, aucune étude n'a comparé l'efficacité, les effets indésirables, l'observance et/ou la qualité de vie entre une trithérapie à doses fixes ou en prises séparées. De plus, il n'a pas été démontré que l'association fixe de ces trois antihypertenseurs a un impact en termes de réduction de la morbidité. Le rapport efficacité/effets indésirables de TRIPLIXAM ne peut donc être établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par l'hypertension artérielle essentielle,
- sa forte prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements existants, à savoir les associations libres du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine ou les combinaisons d'une bithérapie fixe avec une 3^{ème} molécule seule, aux mêmes dosages,
- l'absence de réponse au besoin médical en l'absence 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),
- l'absence de démonstration d'un impact de TRIPLIXAM la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

TRIPLIXAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIPLIXAM est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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