

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

périndopril/indapamide/amlodipine

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg

comprimé pelliculé

Nouvelle demande d'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- Hypertension artérielle
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution chez les patients déjà contrôlés avec la triple association libre à dose fixe périndopril/indapamide et amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

Place dans la stratégie thérapeutique	TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est un traitement de dernière intention de l'hypertension artérielle essentielle. Il s'agit d'un traitement de substitution réservé aux patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante aux mêmes posologies. Cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients ayant une hypertension artérielle.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante à la même posologie. Compte tenu :

- des avis d'experts qui soulignent l'intérêt des triples associations antihypertensives fixes, avec l'appui des recommandations internationales et européennes qui précisent que ces associations fixes (« single pill combination ») doivent être privilégiées pour les bithérapies et trithérapies car elles favorisent l'adhérence et l'observance des patients au traitement antihypertenseur ;
- des données observationnelles réalisées à partir des bases médico-administratives italiennes qui rapportent une meilleure observance des patients avec la trithérapie fixe antihypertensive périndopril / indapamide / amlodipine par rapport à une bithérapie fixe associée à un composant libre ou à une association triple libre ;
- de l'absence de nouveau signal de sécurité identifié depuis les dernières évaluations et de données de tolérance qui sont conformes aux profils de sécurité déjà connus des 3 principes actifs du médicament ;

mais au regard de :

- l'interprétation clinique limitée des données d'observance fournies du fait du faible niveau de preuve des études observationnelles ;
- l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association ;

la Commission considère que TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante à la même posologie.

Population cible	La population cible est estimée à 134 000 patients au maximum.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Conditionnements La Commission alerte sur le risque d'erreur médicamenteuse par le patient et le praticien compte tenu de la multiplicité des spécialités et des dosages de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine). Elle recommande ainsi de faciliter l'identification des différents dosages des spécialités TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en améliorant la visibilité, la lisibilité et la compréhension de l'étiquetage des conditionnements afin d'éviter tout risque d'erreur et de garantir le bon usage du médicament.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 04/03/2015 et du 04/09/2015)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	13
3.4.1 Étude Réa et al. 2023	13
3.4.2 Étude Snyman et al. 2023	14
3.4.3 Étude Borghi et al. 2023	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Le laboratoire sollicite une nouvelle demande d'inscription de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) à la suite d'un SMR insuffisant octroyé après deux examens par la Commission de la Transparence (CT) : le 4 mars 2015 ¹ et le 4 septembre 2019 ² .
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est indiqué pour 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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	périndopril / indapamide / amlodipine (code ATC : C09BX01) TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg, comprimé pelliculé – 1 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 156 2 1) – 3 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 157 9 9) TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé – 1 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 158 5 0) – 3 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 159 1 1) TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg, comprimé pelliculé – 1 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 161 6 1) – 3 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 162 2 2) TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/10 mg, comprimé pelliculé – 1 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 163 9 0) – 3 pilulier(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 278 164 5 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Les Laboratoires Servier (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 06/05/2014 (procédure décentralisée) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Un comprimé pelliculé 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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une trithérapie antihypertensive à doses fixes associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un bloqueur des canaux calciques et un diurétique.

¹ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 mars 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2022063/fr/triplixam-perindopril/-indapamide/-amlodipine

² HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril/-indapamide/-amlodipine

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – en Europe : TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est actuellement pris en charge aux Pays-Bas, en Belgique, en Italie, en Bulgarie, à Chypre, en Croatie, en Estonie, en Finlande, en Grèce, en Hongrie, en Irlande, en Lettonie, en Lituanie, au Luxembourg, au Portugal, en République Tchèque, en Roumanie, en Slovaquie et en Slovénie ; – aux Etats-Unis : TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) ne dispose pas d'AMM.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) dans l'indication faisant l'objet du présent avis : « 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 », et lui a octroyé un SMR insuffisant après deux examens (le 4 mars 2015¹ et le 4 septembre 2019²). Les conclusions de la CT étaient les suivantes : « 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 ».
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hypertension artérielle (HTA) chez l'adulte est définie par consensus selon les recommandations internationales et françaises comme une élévation de la pression artérielle (PA), comprenant une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet médical et confirmées sur plusieurs consultations. D'après les recommandations nationales³, 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.

³ HAS/SFHTA - HAS. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*)⁴ et de la Société Européenne d'Hypertension (*European Society of Hypertension, ESH*)⁵ pour la prise en charge de l'HTA définissent un grade supplémentaire par rapport aux recommandations nationales : HTA de grade 3 ou « HTA sévère » correspondant à une PAS $\geq$ 180 mmHg et/ou une PAD $\geq$ 110 mmHg.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui constitue l'une des principales causes de complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), rénales (insuffisance rénale) ou cognitives (démence...), en raison notamment de l'absence fréquente de symptômes.

Épidémiologie

En France, d'après les données de Santé Publique France⁶, 17 millions de personnes auraient une hypertension artérielle (soit 1 adulte sur 3) et 1,6 million de français débuteraient un traitement antihypertensif chaque année. En 2019, l'HTA était le premier facteur de risque de mortalité devant le tabac et le deuxième facteur de risque d'années de vie perdues en bonne santé. Au niveau mondial, on estime à plus de 1,3 milliard le nombre de patients diagnostiqués hypertendus⁷.

2.2 Prise en charge actuelle^{4,5}

Le dépistage, le traitement et le suivi à vie de l'hypertension artérielle sont essentiels et préviennent la survenue de complications cardiovasculaires.

La prise en charge de l'HTA repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques, associées ou non à un traitement médicamenteux, et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, tabagisme, dyslipidémie) chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel. En fonction de la physiopathologie et de la sévérité de l'hypertension artérielle, des comorbidités du patient, de ses préférences et de son adhésion à ces mesures, le délai de mise en route et le type de traitement anti-hypertenseur sera adapté pour atteindre l'objectif d'une pression artérielle contrôlée à 6 mois.

Actuellement, les cinq classes médicamenteuses indiquées en 1^{ère} intention dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques ou assimilés (dont l'indapamide). Une bithérapie d'emblée est recommandée comme traitement initial de l'HTA, excepté chez les patients âgés

⁴ John William McEvoy, Cian P McCarthy, Rosa Maria Brun et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal, 2024,; ehae178, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

⁵ Mancía G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. PMID: 37345492.

⁶ Santé Publique France : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle/documents/article/l-epidemiologie-de-l-hypertension-arterielle-en-france-prevalence-elevee-et-manque-de-sensibilisation-de-la-population>. Consulté le 24/09/2024.

⁷ Organisation Mondiale de la Santé : <https://www.who.int/fr/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it#:~:text=L'hypertension%20touche%201%20adulte,nombreux%20autres%20probl%C3%A8mes%20de%20sant%C3%A9>. Consulté le 24/09/2024.

et/ ou fragiles et ceux avec une HTA légère (grade 1). Les combinaisons (bithérapies) à privilégier associent un IEC ou un ARA II avec un inhibiteur calcique ou un diurétique.

Si la pression artérielle n'est pas contrôlée par une bithérapie à pleine dose, une triple association doit être utilisée. Cette trithérapie comprend généralement un IEC (ou un ARA II), un inhibiteur calcique et un diurétique.

Il est à noter que les recommandations européennes^{4,5} et internationales⁸ précisent que les associations fixes (« *single pill combination* » [SPC]) doivent être privilégiées pour les bi- et trithérapies, car elles favorisent l'adhérence et l'observance au traitement.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) dans le périmètre de l'évaluation 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 (périndopril / indapamide / amlodipine) pris aux mêmes doses, à savoir :

- **périndopril 5 mg, indapamide 1,25 mg⁹ 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, indapamide et amlodipine prises aux mêmes doses en triple association libre, en double association fixe + une 3^{ème} molécule libre ou en triple association fixe.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)				
COVERSYL (périndopril) <i>Les Laboratoires Servier</i> et ses génériques	Traitement de l'hypertension artérielle.	20/11/2013 (Renouvellement d'inscription)	Important	N/A
Diurétique du segment cortical de dilution				
FLUDEX (indapamide) <i>Les Laboratoires Servier</i> et ses génériques	Hypertension artérielle.	07/12/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	N/A
Inhibiteur calcique				
AMLOR (amlodipine) <i>Pfizer PFE France</i> et ses génériques	Hypertension.	09/11/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	N/A

Bithérapie : IEC + diurétique du segment cortical de dilution

⁸ Chakraborty DS, Lahiry S, Choudhury S. Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020): What Is New? Med Princ Pract. 2021;30(6):579-584. doi: 10.1159/000518812. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34348319; PMCID: PMC8740276.
⁹ Il est à noter qu'à ce jour, aucune spécialité à base d'indapamide seul dosée à 1,25 mg n'est disponible en France ; l'association libre avec ce dosage est donc impossible.

BIPRETERAX (périndopril / Indapamide) <i>Les Laboratoires Servier</i> et ses génériques	BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par périndopril seul. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.	02/04/2014 (Renouvellement d'inscription)	Important	N/A
--	---	--	-----------	-----

Bithérapie : IEC + inhibiteur calcique

COVERAM (périndopril / amlodipine) <i>Les Laboratoires Servier</i>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle [...], en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.	11/06/2014 (Renouvellement d'inscription)	Important	V
--	---	--	-----------	---

Bithérapie : diurétique du segment cortical de dilution + inhibiteur calcique

NATRIXAM (indapamide / amlodipine) <i>Les Laboratoires Servier</i>	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.	02/09/2014 (Inscription)	Important	V
--	--	-----------------------------	-----------	---

Les associations libres et/ou fixes de trois constituants autres que ceux de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où cette spécialité est indiquée 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).

Il est à noter que la spécialité EXFORGE HCT (valsartan / hydrochlorothiazide / amlodipine) 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 31/03/2010¹⁰). Lors d'une deuxième demande d'inscription (avis du 28/03/2012¹¹), 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 aux mêmes doses (sous forme de trois monothérapies ou d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie). Ce SMR a été conditionné à la mise en place d'une étude de suivi des patients traités pour une HTA par EXFORGE HCT (valsartan / hydrochlorothiazide / amlodipine). À ce jour, cette spécialité est commercialisée mais non remboursable et, de ce fait, l'étude post-inscription n'a pas été mise en place.

En ce qui concerne les spécialités TRISEVIKAR et TRIAXELER (olmésartan / amlodipine / hydrochlorothiazide), leurs AMM ont respectivement été abrogées en 2015 et en 2016. Les deux laboratoires avaient retiré leur demande d'inscription à la suite des projets d'avis de la Commission de la Transparence qui leur avait octroyé un SMR insuffisant (avis non publié du 24/07/2013).

Enfin, la spécialité MODUCREN (timolol / amiloride / hydrochlorothiazide) est une autre triple association fixe d'antihypertenseurs qui ne peut être retenue comme CCP car elle a 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 – dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 30/05/2018¹²).

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité EXFORGE HCT du 31 mars 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_944504/fr/exforge-hct-amlodipine-besilate-d-/hydrochlorothiazide/-valsartan

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité EXFORGE HCT du 31 mars 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250041/fr/exforge-hct-amlodipine-besilate-d-/hydrochlorothiazide/-valsartan

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité MODUCREN du 30 mai 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2856003/fr/moducren-amiloride-chlorhydrate-d-/timolol-maleate-de-/hydrochlorothiazide

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement 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. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de trithérapies fixes ayant démontré une efficacité dans la prévention des complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle et une amélioration de l'observance chez des patients déjà contrôlés par l'association libre des constituants pris simultanément à la même posologie (traitement de substitution).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Lors de la première demande d'inscription au remboursement de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine), seules des études de bioéquivalence et les études cliniques de développement de chacun des composants en mono ou bithérapie sur l'évaluation de la morbi-mortalité cardiovasculaire avaient été fournies (avis du 04/03/2015¹³).

Lors de la 2^{ème} demande d'inscription (avis du 04/09/2019¹⁴), le laboratoire avait déposé deux études cliniques ayant évalué l'efficacité de la trithérapie fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) 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). Les conclusions de la Commission concernant les données cliniques sur lesquelles reposaient ces 2 premiers examens sont décrites ci-après (3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission).

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, aucune nouvelle donnée d'efficacité concernant la trithérapie antihypertensive TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) n'a été fournie. L'examen repose sur les résultats de trois études observationnelles d'observance réalisées à partir des bases médico-administratives italiennes, pays dans lequel TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est remboursé et commercialisé depuis 2015 :

- l'étude Réa et al. 2023¹⁵ et l'étude Snyman et al. 2023¹⁶ ont comparé l'observance des patients traités par l'association triple fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) à celle de patients traités par une bithérapie fixe associée à un 3^{ème} principe actif pris simultanément ou par une association triple libre

¹³ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 mars 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2022063/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

¹⁴ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

¹⁵ Rea, F. et al. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. J. Hypertens. 41, 1466–1473 (2023).

¹⁶ Snyman, J. R. et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. J. Hypertens. (2023) doi:10.1097/HJH.0000000000003570.

- et l'étude Borghi et al. 2023¹⁷ a évalué l'évolution de l'observance des patients traités par bithérapie fixe périmdopril / indapamide associée à un 3^{ème} principe actif pris simultanément (amlodipine) puis par l'association triple fixe périmdopril / indapamide / amlodipine.

Les résultats de ces études sont décrits ci-après dans le chapitre 3.4 Données d'utilisation.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 04/03/2015 et du 04/09/2015)

- Lors de la première demande d'inscription au remboursement de TRIPLIXAM (périmdopril / indapamide / amlodipine), les conclusions de la CT étaient les suivantes¹⁸ :

Discussion 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.

¹⁷ Borghi, C. et al. Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy. Adv. Ther. 40, 1765–1772 (2023).

¹⁸ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périmdopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

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 ».

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. »

➔ **Lors de la 2ème demande d'inscription, les conclusions de la CT étaient les suivantes¹⁹ :**

Discussion de la Commission :

« 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.).

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.).

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

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.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

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. »

Conclusion de la Commission :

« 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 périmdopril/ d'indapamide et d'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies et que le service médical rendu par TRIPLIXAM est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité concernant la trithérapie antihypertensive TRIPLIXAM (périmdopril / indapamide / amlodipine).

3.3 Profil de tolérance

Le profil de tolérance de la triple association fixe TRIPLIXAM (périmdopril / indapamide / amlodipine) est bien caractérisé à partir des données post-commercialisation (cette spécialité est autorisée depuis décembre 2013 en Europe). Le récent rapport périodique d'évaluation de la sécurité (PSUR) couvrant la période du 26 novembre 2017 au 25 novembre 2022 n'a identifié aucun nouveau signal de sécurité (effet indésirable ou erreur médicamenteuse) et les données de tolérance se sont avérées conformes aux profils de sécurité déjà connus des 3 principes actifs du médicament.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périmdopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants : hypokaliémie, étourdissements, céphalées, paresthésie, somnolence, dysgueusie, troubles visuels, diplopie, acouphènes, vertiges, palpitations, bouffée congestive, 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.

Le résumé des risques du PGR de TRIPLIXAM (périmdopril / indapamide / amlodipine) (version 3.0, 05/08/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sans objet
Risques importants potentiels	Sans objet
Informations manquantes	Sans objet

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Étude Réa et al. 2023²⁰

Objectif et schéma de l'étude

Cette étude observationnelle réalisée entre 2015 et 2019 avait pour objectif principal de comparer l'observance au traitement antihypertenseur (*via* la PDC²¹) chez les patients traités par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine versus l'association d'un IEC, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique pris simultanément sous la forme d'une bithérapie fixe associée à un 3ème principe actif pris simultanément. Un des objectifs secondaires était l'évaluation de l'impact de l'observance au traitement sur le risque d'hospitalisation consécutive à un événement cardiovasculaire majeur.

Les données ont été extraites des bases de données médico-administratives sur l'utilisation des soins de santé en Lombardie, une région d'Italie qui représente près de 16 % de la population italienne, soit environ 10 millions d'habitants. Ces bases de données regroupent des informations provenant du service national de santé (SSN) italien dont les données incluent les prescriptions de médicaments en ville (par les médecins généralistes et les spécialistes), les hospitalisations ainsi que d'autres événements liés aux soins de santé. Un code d'identification individuel unique – reliant l'ensemble des bases de données entre elles – est attribué à chaque bénéficiaire du SSN, permettant ainsi de retracer son parcours de soins.

Les sujets inclus étaient les patients ≥ 40 ans ayant reçu une ordonnance pour une association triple fixe d'antihypertenseurs entre 2015 et 2018. Pour chaque patient traité par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine inclus dans l'étude (cohorte exposée), un patient traité sous bithérapie fixe associée à un 3ème composant pris simultanément (cohorte non exposée) a été apparié (appariement 1 :1) sur les critères d'inclusion et d'exclusion. La date index (définie comme la date de la première prescription) du patient traité par bithérapie fixe associée à un 3ème composant pris simultanément devait être comprise dans un délai de plus ou moins 30 jours par rapport à la date index du patient correspondant recevant l'association triple fixe.

Résultats de l'étude

Sur la période de sélection (2015 à 2018), 28 210 patients traités par association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine ont été appariés à 28 210 patients traités par bithérapie fixe associée à un 3ème composant pris simultanément (IEC, inhibiteur calcique et diurétique).

A un an de suivi, le taux de patients très observants (PDC > 75 %) était plus important dans le groupe association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine que dans le groupe bithérapie fixe associée à un 3ème composant pris simultanément (IEC, inhibiteur calcique et diurétique) : 59 % *versus* 25 % des patients (soit une différence absolue de 34 %), RR=2,38, IC95% [2,32 ; 2,44], $p < 0,001$.

Les résultats de cette étude ont également suggéré que l'amélioration de l'observance était associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour événements cardiovasculaires majeurs et que le recours à une association triple fixe réduit le risque d'hospitalisations cardiovasculaires et le nombre d'arrêt de traitement à long terme. **Il s'agit toutefois de résultats exploratoires qui sont à interpréter avec prudence compte tenu de la méthodologie employée (étude observationnelle).**

²⁰ Rea, F. et al. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. J. Hypertens. 41, 1466–1473 (2023).

²¹ PDC (Proportion of Days Covered) : la PDC est un indicateur de mesure de l'observance des patients à un traitement qui correspond au nombre de jours couverts par la délivrance du médicament.

3.4.2 Étude Snyman et al. 2023²²

Objectif et schéma de l'étude

Cette étude observationnelle réalisée entre 2010 et 2020 avait pour objectif principal de comparer l'observance au traitement antihypertenseur (*via* la PDC²¹) chez les patients traités par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine (« *single-pill combination* ») *versus* ceux traités par ces 3 mêmes principes actifs administrés sous forme d'une association triple libre ou d'une bithérapie fixe associée à un 3^{ème} composant pris simultanément (« *multiple-pill combination* »). Un des objectifs secondaires était l'évaluation de l'impact de l'observance au traitement sur l'incidence des événements cardiovasculaires et de la mortalité toute cause.

Les données ont été extraites des bases de données médico-administratives italiennes (démographiques, pharmaceutiques, hospitalière et ambulatoires) d'un échantillon d'unités locales de santé couvrant environ 7 millions d'italiens bénéficiaires du SSN.

Les patients ont été appariés (ratio d'appariement 2 :1, *single-pill combination* : *multiple-pill combination*) sur les quintiles du score de propension déterminés à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant l'âge, le sexe, les comorbidités, les traitements concomitants et les antécédents médicaux (événements CV antérieurs, maladie rénale chronique et diabète).

Résultats de l'étude

Au total, 37 365 patients ont été inclus dans le groupe *single-pill combination* et 6 105 patients étaient inclus dans le groupe *multiple-pill combination*.

A un an de suivi, les résultats du critère de jugement principal ont été les suivants :

- le taux de patients observants (PDC $\geq$ 80 %) a été supérieur chez les patients du groupe *single-pill combination* par rapport à ceux du groupe *multiple-pill combination* (59,9 % *versus* 26,9 % [soit une différence absolue de 33 %], $p < 0,001$) ;
- le taux de patients non-observants (PDC $<$ 40 %) a été inférieur dans le groupe *single-pill combination* par rapport à ceux du groupe *multiple-pill combination* (20,8 % *versus* 54,0 %, $p < 0,001$) ;
- le taux de patients partiellement observants ($40 \% \leq \text{PDC} < 80 \%$) était comparable entre les deux groupes (19,2 % dans le groupe *single-pill combination* et 19,1 % dans le groupe *multiple-pill combination*).

Les résultats de cette étude suggèrent également que le recours à une association triple fixe (*single-pill combination*) serait associé à une moindre incidence du critère composite constitué des événements cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes et une moindre incidence de la mortalité toutes causes par rapport à l'utilisation d'une association libre sous forme d'une bithérapie fixe associée à un 3^{ème} composant pris simultanément (2 comprimés) ou d'une association triple libre (3 comprimés). **Il s'agit toutefois de résultats exploratoires qui sont à interpréter avec prudence compte tenu de la méthodologie employée (étude observationnelle).**

²² Snyman, J. R. et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. J. Hypertens. (2023) doi:10.1097/HJH.0000000000003570.

3.4.3 Étude Borghi et al. 2023²³

Objectif et schéma de l'étude

Cette étude observationnelle réalisée entre 2010 et 2020 avait pour objectif principal d'évaluer l'évolution de l'observance au traitement antihypertenseur (via la PDC²¹) chez les patients traités par une bithérapie fixe (périndopril / indapamide) associée à l'amlodipine prise simultanément puis traités ensuite par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine.

Les données ont été extraites des bases de données médico-administratives (démographiques, pharmaceutiques, d'hospitalisation et ambulatoires) d'un échantillon d'unités locales de santé en Italie couvrant environ 11 % de la population italienne bénéficiaire du SSN italien.

Résultats de l'étude

Entre 2010 et 2020, 158 patients ayant reçu une bithérapie fixe (périndopril / indapamide) associée à l'amlodipine prise simultanément au cours des 12 mois précédant la date index à laquelle une primo-prescription de l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine a été réalisée, ont été sélectionnés.

Après 6 mois de suivi de traitement par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine :

- le taux de patients observants (PDC $\geq$ 80 %) a été supérieur à celui observé avec la bithérapie fixe (périndopril / indapamide) associée à l'amlodipine prise simultanément : 75,3 % *versus* 44,3 % (soit une différence absolue de 31 % ; $p < 0,05$) ;
- le taux de patients partiellement observants ($40 \% \leq \text{PDC} < 80 \%$) a été inférieur à celui observé avec la bithérapie fixe (périndopril / indapamide) associée à l'amlodipine prise simultanément : 10,1 % *versus* 38,0 %, ($p < 0,001$) ;
- le taux de patients non-observants (PDC $< 40 \%$) a été inférieur à celui observé avec la bithérapie fixe (périndopril / indapamide) associée à l'amlodipine prise simultanément : 14,6 % *versus* 17,7 % ($p < 0,001$).

Ces résultats de nature exploratoire sont toutefois à interpréter avec prudence compte tenu de la méthodologie employée (étude observationnelle avec méthodologie de type avant/après).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

²³ Borghi, C. et al. Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy. Adv. Ther. 40, 1765–1772 (2023).

4. Discussion

Lors de la première demande d'inscription au remboursement de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine), seules des études de bioéquivalence et les études cliniques de développement de chacun des composants en mono ou bithérapie sur l'évaluation de la morbi-mortalité cardiovasculaire avaient été fournies (avis du 04/03/2015²⁴). **Lors de la 2ème demande d'inscription** (avis du 04/09/2019²⁵), le laboratoire avait déposé deux études cliniques ayant évalué l'efficacité de la trithérapie fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) 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).

Dans le cadre de ces deux examens, la Commission avait conclu que, malgré l'intérêt possible des triples associations fixes, le service médical rendu par TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale et que cette spécialité n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte compte tenu des éléments suivants :

- l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie par rapport à une triple association libre,
- et l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, aucune nouvelle donnée d'efficacité concernant la trithérapie antihypertensive TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) n'a été fournie. L'examen repose sur les résultats de trois études observationnelles d'observance réalisées à partir des bases médico-administratives italiennes, pays dans lequel TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est remboursé et commercialisé depuis 2015 :

- l'étude Réa et al. 2023²⁶ et l'étude Snyman et al. 2023²⁷ ont comparé l'observance des patients traités par l'association triple fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) à celle de patients traités par une bithérapie fixe associée à un 3ème principe actif pris simultanément ou par une association triple libre
- et l'étude Borghi et al. 2023²⁸ a évalué l'évolution de l'observance des patients traités par bithérapie fixe périndopril / indapamide associée à un 3ème principe actif pris simultanément (amlodipine) puis par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine.

Malgré les limites méthodologiques de ces études observationnelles dont les données sont issues des bases médico-administratives italiennes, les résultats ont rapporté une amélioration de l'observance chez les patients hypertendus traités par l'association triple fixe périndopril / indapamide / amlodipine par rapport à la prise d'une bithérapie fixe associée à un 3ème principe actif pris simultanément ou d'une association triple libre. Par ailleurs, les actuelles

²⁴ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 mars 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2022063/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

²⁵ HAS. Avis de la Commission relatif à TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en date du 4 septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine

²⁶ Rea, F. et al. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. J. Hypertens. 41, 1466–1473 (2023).

²⁷ Snyman, J. R. et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. J. Hypertens. (2023) doi:10.1097/HJH.0000000000003570.

²⁸ Borghi, C. et al. Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy. Adv. Ther. 40, 1765–1772 (2023).

recommandations européennes^{29,30} et internationales³¹ précisent que les associations fixes (« *single pill combination* » [SPC]) doivent être privilégiées pour les bi- et trithérapies antihypertensives car elles favorisent l'adhérence et l'observance au traitement. Enfin, en ce qui concerne le profil de tolérance de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine), aucun nouveau signal de sécurité (effet indésirable ou erreur médicamenteuse) n'a été identifié depuis les dernières évaluations et les données de tolérance se sont avérées conformes aux profils de sécurité déjà connus des 3 principes actifs du médicament.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est un traitement de dernière intention de l'hypertension artérielle essentielle. Il s'agit d'un traitement de substitution réservé aux patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante aux mêmes posologies. Cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients ayant une hypertension artérielle.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ 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

²⁹ John William McEvoy, Cian P McCarthy, Rosa Maria Brun et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal, 2024; ehae178, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

³⁰ Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. PMID: 37345492.

³¹ Chakraborty DS, Lahiry S, Choudhury S. Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020): What Is New? Med Princ Pract. 2021;30(6):579-584. doi: 10.1159/000518812. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34348319; PMCID: PMC8740276.

substitution, aucune étude n'a comparé l'efficacité, les effets indésirables et/ou la qualité de vie entre une trithérapie à doses fixes et une trithérapie libre en prises séparées aux mêmes posologies. De plus, il n'a pas été démontré que l'association fixe de ces trois antihypertenseurs ait un impact sur la réduction de la morbidité. Le rapport efficacité/effets indésirables de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) ne peut donc être établi.

- Il s'agit d'un traitement de dernière intention de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante aux mêmes posologies.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence importante ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence de réponse au besoin médical sans preuve d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces trois principes actifs,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins ;

TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine), comprimé pelliculé, aux dosages de 5 mg/1,25 mg/5 mg, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine), comprimé pelliculé, aux dosages de 5 mg/1,25 mg/5 mg, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg, 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.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des avis d'experts qui soulignent l'intérêt des triples associations antihypertensives fixes, avec l'appui des recommandations internationales et européennes qui précisent que ces associations fixes (« single pill combination ») doivent être privilégiées pour les bithérapies et les trithérapies car elles favorisent l'adhérence et l'observance des patients au traitement antihypertenseur ;

- des données observationnelles réalisées à partir des bases médico-administratives italiennes qui rapportent une meilleure observance des patients avec la trithérapie fixe antihypertensive périndopril / indapamide / amlodipine par rapport à une bithérapie fixe associée à un composant libre ou à une association triple libre ;
- de l'absence de nouveau signal de sécurité identifié depuis les dernières évaluations et de données de tolérance conformes aux profils de sécurité déjà connus des 3 principes actifs du médicament ;

mais au regard de :

- l'interprétation clinique limitée des données d'observance fournies du fait du faible niveau de preuve des études observationnelles ;
- l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association ;

la Commission considère que TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine administrés de façon concomitante à la même posologie.

5.5 Population cible

La population cible de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) correspond aux patients ayant une hypertension artérielle essentielle et déjà contrôlés par l'association libre du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies que celles des spécialités de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine). Elle a été estimée à partir des données fournies par le laboratoire extraites de l'EPPM³² (hiver 2022) et du SNIIRAM³³ 2022.

Le nombre de patients traités par l'association triple libre de périndopril (5 ou 10 mg), d'indapamide (en forme à libération immédiate dosée à 1,25 ou 2,5 mg [et équivalent à 1,5 en forme à libération prolongée]) et d'amlodipine 5 ou 10 mg a été déterminé à partir du nombre de patients traités par amlodipine dans le SNIIRAM 2022 (1 539 485 patients) et du pourcentage de co-prescriptions de périndopril, d'indapamide et d'amlodipine (4,5 % ; 183 333 prescriptions) au sein des prescriptions d'amlodipine (4 087 529 prescriptions) chez les médecins libéraux (EPPM Hiver 2022). Le nombre de patients traités par l'association libre de périndopril, d'indapamide et d'amlodipine aux dosages sus-mentionnés était de 69 049 patients en 2022.

Le nombre de patients traités par bithérapie fixe associée à un 3^{ème} composant pris simultanément a été déterminé à partir :

- du nombre de patients traités par amlodipine dans le SNIIRAM 2022 (1 539 485 patients) et du pourcentage de co-prescriptions de BIPRETERAX (périndopril/ indapamide) et d'amlodipine (0,9 % ; 36 639 prescriptions) au sein des prescriptions d'amlodipine (4 087 529 prescriptions)

³² EPPM : Enquête permanente sur la prescription médicale trimestrielle réalisée depuis décembre 1991 à partir d'un échantillon de médecins selon leur spécialité, la région d'exercice, la taille de l'unité urbaine et l'âge des médecins. Les données recueillies sur les consultations sont la date, le lieu, la séance, le sexe, l'âge, la profession du patient, les diagnostics ou motifs des séances, si nouveau ou ancien patient et l'effet attendu de la prescription).

³³ Le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral.

chez les médecins libéraux (EPPM hiver 2022). Le nombre de patients traités par BIPRETERAX (périndopril/ indapamide) associé à l'amlodipine était de 42 358 patients en 2022 ;

- du nombre de patients traités par indapamide dans le SNIIRAM 2022 (295 695 patients) et du pourcentage de co-prescriptions de COVERAM (périndopril/amlodipine) et d'indapamide (6,5 % ; 67 145 prescriptions) au sein des prescriptions d'indapamide (1 027 927 prescriptions) chez les médecins libéraux (EPPM hiver 2022). Le nombre de patients traités par COVERAM (périndopril/amlodipine) associé à l'indapamide était de 19 315 patients en 2022 ;
- du nombre de patients traités par périndopril dans le SNIIRAM 2022 (1 184 321 patients) et du pourcentage de co-prescriptions de NATRIXAM (indapamide/amlodipine) et de périndopril (0,2 % ; 6 573 prescriptions) au sein des prescriptions de périndopril (2 861 784 prescriptions) chez les médecins libéraux (EPPM hiver 2022). Le nombre de patients traités par NATRIXAM (indapamide/amlodipine) associé au périndopril était de 2 720 patients en 2022.

Aucune donnée n'est toutefois disponible pour évaluer précisément le pourcentage de patients hypertendus recevant ces traitements en France et dont la pression artérielle est contrôlée. Ainsi, la population cible de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) ne peut être calculée avec précision mais peut être estimée au maximum à 134 000 patients.

La population cible de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) est estimée à 134 000 patients au maximum.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La Commission alerte sur le risque d'erreur médicamenteuse par le patient et le praticien compte tenu de la multiplicité des spécialités et des dosages de TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine). Elle recommande ainsi de faciliter l'identification des différents dosages des spécialités TRIPLIXAM (périndopril / indapamide / amlodipine) en améliorant la visibilité, la lisibilité et la compréhension de l'étiquetage des conditionnements afin d'éviter tout risque d'erreur et de garantir le bon usage du médicament.