

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 avril 2014

PRETERAX 2,5 mg / 0,625 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 378 232 2 7)

Boîte de 90 (CIP : 34009 378 234 5 6)

BIPRETERAX 5 mg / 1,25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 378 240 5 7)

Boîte de 90 (CIP : 34009 378 242 8 6)

BIPRETERAX 10 mg / 2,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 393 154 9 2)

Boîte de 90 (CIP : 34009 393 158 4 3)

Laboratoire SERVIER

DCI	Périndopril arginine / indapamide
Code ATC (2014)	C09BA04 (inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.</p> <p>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.</p> <p>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. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (décentralisée) : PRETERAX 2,5/0,625 mg et BIPRETERAX 5/1,25 mg : 13/02/2007 BIPRETERAX 10/2,5 mg : 04/03/2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 C Système cardio-vasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine aniotensine C09B Inhibiteur de l'enzyme de conversion en association C09BA Inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétique C09BA04 périndopril et diurétique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg et BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg (anciennement PRETERIAN) inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 3/08/2009 (JO du 13/08/2009).

Examen des spécialités BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg (anciennement NOLITERAX) inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 12/10/2010 (JO du 19/10/2010).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. »

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de l'étude ADVANCE¹, étude comparative, périndopril+indapamide versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée chez 11 140 patients diabétiques de type 2.

Après un suivi moyen de 4,3 ans, une réduction du nombre d'événements du critère principal combiné associant des événements macrovasculaires (décès CV, AVC non fatal, IDM) et microvasculaires (néphropathie et rétinopathie) de moindre pertinence clinique a été observée dans le groupe périndopril+indapamide par rapport au placebo 861/5569 (15,5%) versus 938/5571 (16,8%), HR 0,91 [0,81 ; 1,00], p=0,041. Cette différence, à la limite de la significativité, n'a pas été confirmée dans l'analyse des critères secondaires (composants du critère principal) :

- Evénements macrovasculaires : 480/5569 (8,6%) versus 520/5571 (9,3%), NS,
- Evénements microvasculaires : 439/5569 (7,9%) versus 477/5571 (8,6%), NS.

04.2 Tolérance

04.2.1. Données issues des PSUR

Entre le 24 mars 2009 et le 1^{er} décembre 2013, l'exposition des patients à l'association fixe périndopril arginine / indapamide peut être estimée à 96 290 297 patients.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont ceux déjà mentionnés dans le RCP : toux, hyponatrémie, angio-œdème, céphalées, nausées, fatigue, insuffisance rénale, hypokaliémie, étourdissement, dyspnée, rashes / prurits et hypotension.

La tolérance de l'association fixe périndopril/indapamide, toutes formulations et tous sels confondus est analysée dans le cadre de la procédure de détection des signaux. Trois signaux ont été identifiés, considérés comme risques identifiés et feront l'objet d'une variation de type 2 :

- Deux signaux associés au périndopril :
 - Chute
 - Augmentation des risques d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale aigue en cas d'association à d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine. Compte-tenu de la procédure Article 31 (cf. paragraphe 04.4) en cours, ce signal a été considéré comme un signal validé et évalué comme un risque identifié, clôturé en septembre 2013.
- Un signal associé à l'indapamide : interaction médicamenteuse entre l'allopurinol et l'indapamide avec augmentation du risque du syndrome d'hypersensibilité induit par l'allopurinol.

04.2.2. Modifications de RCP

Des modifications du RCP ont été effectuées depuis les premières inscriptions de ces spécialités et notamment des ajouts d'effets indésirables dans le RCP de BIPRETERAX 10/2,5 mg : syncope, torsade de pointe, allongement de l'intervalle QT, augmentation des enzymes hépatiques.

¹ ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590):829-40.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), il a été observé 1 505 718 prescriptions de PRETERAX et BIPRETERAX (235 627 prescriptions de BIPRETERAX 10/2,5 mg, 781 467 prescriptions de BIPRETERAX 5/1,5 mg et 488 623 prescriptions de PRETERAX 2,5/0,625 mg). Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'hypertension artérielle (85,8% des prescriptions) à une posologie de 1 comprimé par jour.

04.4 Réévaluation en cours

En mai 2013, l'EMA (European Medicines Agency) a débuté une revue des risques liés à l'utilisation combinée des traitements agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EC².

Cette procédure a débuté en raison de signaux montrant que la combinaison de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pouvait augmenter le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament. De plus, l'utilisation de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pourrait ne pas être plus bénéfique qu'un seul traitement en termes de réduction de la mortalité globale. Ces signaux reposent sur les résultats d'études récemment publiés, incluant une méta-analyse récente de 33 essais cliniques impliquant plus de 68 000 patients, publiée début 2013 dans la revue *British Medical Journal*³.

Cette procédure fait suite à la revue des risques des médicaments contenant de l'aliskiren par l'EMA, qui a conclu en février 2012 que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou bloqueur du SRA pouvait augmenter le risque d'effets secondaires affectant le cœur et les vaisseaux sanguins ou le rein. Le CHMP a décidé que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou un bloqueur du SRA n'est pas recommandée et devrait même être contre-indiquée chez les diabétiques ou chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère.

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{4,5,6} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les derniers avis de la Commission en date du 27 mai 2009 et du 16 juin 2010 la place de l'association de périndopril et d'indapamide (PRETERAX, BIPRETERAX) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypertension artérielle n'a pas été modifiée

² EMA (European Medicines Agency). Review started of combined use of renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents. Article 31 referrals. EMEA/H/A-31/1370. May 2013.

³ Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360.

⁴ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med*. 2013;42:819-25.

⁵ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.

⁶ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 27 mai 2009 et du 16 juin 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 de PRETERAX et BIPRETERAX est important.
 - ▀ La spécialité BIPRETERAX est un médicament de 3^{ème} intention chez des patients chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de de périndopril arginine et d'indapamide aux mêmes doses.
- Les spécialités BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg et PRETERAX 2,5/0,625 mg, associations fixes d'antihypertenseurs sont des médicaments de 1ère intention.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg, BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg, BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg reste important dans l'indication de leur AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

- ▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**