



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juin 2010

BIPRETERAX 10 / 2,5 mg, comprimés

B/30, code CIP : 393 154-9

B/90, code CIP : 393 158-4

B/100, code CIP : 574 836-4

Les Laboratoires SERVIER

Périndopril arginine / indapamide
Code ATC : C09BA04

Liste I

Date de l'AMM : 04/03/2009 (procédure décentralisée – pays rapporteur France)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/30 et 90) et Collectivités (B/30, B/90 et B100).

Note : Cette spécialité est un complément de gamme de PRETERAX 2,5/0,625 et BIPRETERAX 5/1,25 mg.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Périndopril arginine
Indapamide

1.2. Indication

« BIPRETERAX est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie »

1.3. Posologie

« Voie orale.

Un comprimé de BIPRETERAX par jour en une prise quotidienne, de préférence le matin et avant le repas.

Sujet âgé ([voir rubrique 4.4](#) du RCP) : Chez le sujet âgé, la créatininémie doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Chez le sujet âgé, le traitement peut être initié si la fonction rénale est normale et après prise en compte de la réponse tensionnelle.

Insuffisant rénal ([voir rubrique 4.4](#) du RCP) : En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/mn), le traitement est contre-indiqué. Le suivi médical habituel comprendra un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique ([voir rubriques 4.3](#), [4.4](#) et [5.2](#) du RCP) : En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfant et adolescent : BIPRETERAX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

C	:	Système cardiovasculaire
C09	:	Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine
C09B	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association
C09BA	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques
C09BA04	:	Périndopril et diurétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

La prise séparée de périndopril arginine 10 mg (COVERSYL) et de 2,5 mg d'indapamide (FLUDEX).

Les associations fixes de périndopril arginine et d'indapamide :

Périndopril arginine 2,5 ou 5 mg / indapamide 0,625 ou 1,25 mg : PRETERAX, BIPRETERAX

Associations à dose fixe d'un IEC et d'un diurétique :

bénazépril 10mg	/	HCTZ 12,5mg :	BRIAZIDE, CIBADREX et Générique
captopril 50mg	/	HCTZ 25,0mg :	CAPTEA, ECAZIDE et Générique
énalapril 20mg	/	HCTZ 12,5mg :	CO-RENITEC et Générique
fosinopril 20mg	/	HCTZ 12,5mg :	FOZIRETIC et Générique
lisinopril 20mg	/	HCTZ 12,5mg :	PRINZIDE, ZESTORETIC et Générique
quinapril 20mg	/	HCTZ 12,5mg :	ACUILIX, KORETIC et Générique
ramipril 5 mg	/	HCTZ 12,5 mg:	COTRIATEC
zofénopril 30 mg	/	HCTZ 12,5 mg :	ZOFENILDUO

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en monothérapie ou en association.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de deux études :

- une étude de bioéquivalence (PKH-06597-001) réalisée chez 36 volontaires sains, qui a démontré la bioéquivalence de l'association périndopril arginine 10 mg / indapamide 2,5 mg avec leur monothérapie respective en association libre sur les paramètres cinétiques étudiés [C_{max}, AUC et t_{max}].
- une étude d'interaction (PKH-05597-002), randomisée ouverte, réalisée chez 36 volontaires sains qui a évalué le potentiel d'interaction pharmacocinétique entre périndopril tert-butylamine 8 mg et indapamide 2,5 mg. Cette étude a démontré l'absence d'interaction entre les deux principes actifs sur les paramètres cinétiques étudiés [C_{max}, AUC et t_{max}]. Le sel de périndopril étudié dans cette étude (Tert-butylamine) n'est pas le sel contenu dans la spécialité BIPRETERAX (arginine).

3.2. Effets indésirables

Les données des études ont montré que l'association de ces deux principes actifs n'avait pas entraîné l'apparition de nouveaux effets indésirables.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 1%) ont été : céphalées, vertige, paresthésie, asthénie, troubles de la vision, acouphène, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, crampes musculaires. De plus, une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l) a été observée chez 6% des patients traités par BIPRETERAX.

3.3. Conclusion

BIPRETERAX est une association à doses fixes de périndopril arginine 10 mg (IEC) et d'indapamide 2,5 mg (diurétique).

L'étude PKH-06597-001 a démontré la bioéquivalence de l'association fixe BIPRETERAX 10/2,5 et de ses deux principes actifs pris séparément (périndopril arginine 10 mg et indapamide 2,5 mg).

L'étude PKH-06597-002 a démontré l'absence d'interaction entre le périndopril tert-butylamine 8 mg et l'indapamide 2,5 mg sur les paramètres cinétiques étudiés [C_{max}, AUC et t_{max}]. Le sel de périndopril étudié dans cette étude (Tert-butylamine) n'est pas le sel contenu dans la spécialité BIPRETERAX (arginine).

L'intérêt d'administrer les deux antihypertenseurs en association à doses fixes plutôt qu'en prise séparée n'est pas établi.

De plus, l'impact sur la morbi-mortalité de l'association de 10 mg de périndopril à 2,5 mg d'indapamide, en termes de réduction de la morbi-mortalité, n'est pas établi.

L'intérêt de cette association par rapport à d'autres associations antihypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) et des autres associations fixes de périndopril et d'indapamide déjà disponibles sur le marché (PRETERAX 1,25/0,625 et BIPRETERAX 5/1,25) n'est pas documenté.

Le profil de tolérance de BIPRETERAX n'a pas différé dans les études de celui connu pour les deux principes actifs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 1%) ont été : céphalées, vertige, paresthésie, asthénie, troubles de la vision, acouphène, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, crampes musculaires. De plus, une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l) a été observée chez 6% des patients traités par BIPRETERAX.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 est important. Cette association fixe n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Ces spécialités sont des médicaments de 3^{ème} intention chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 10 mg de périndopril arginine et 2,5 mg d'indapamide.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Le service médical rendu par la spécialité BIPRETERAX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité BIPRETERAX, association fixe de périndopril arginine 10 mg et d'indapamide 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément à même dose unitaire dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

BIPRETERAX 10/2,5 mg est un médicament de 3^{ème} intention chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 10 mg de périndopril arginine et 2,5 mg d'indapamide.

Par ailleurs, la Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi. De plus, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients en France (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension.

Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions de personnes.

A titre d'information, une étude sur les modalités de prise en charge de l'HTA en médecine générale (THALES/CEMKA 2001) montre que 49% des patients sont traités par monothérapie, 34% par bithérapie, 13% par trithérapie et 4% par quadrithérapie et plus.

On ne dispose pas de donnée permettant d'estimer le pourcentage de patients traités en France 10 mg de périndopril arginine et 2,5 mg d'indapamide et dont la pression artérielle est équilibrée. La population cible de BIPRETERAX 10/2,5 mg n'est pas calculable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30, B/90 et B/100) dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

ANNEXE

Posologie du périndopril arginine (COVERSYL) dans l'hypertension artérielle (RCP) :

« COVERSYL 10 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec COVERSYL 10 mg, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL 10 mg ([voir rubrique 4.4](#) du RCP).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par COVERSYL devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de COVERSYL sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf. le tableau ci-dessous). »

Posologie de l'indapamide (FLUDEX) dans l'hypertension artérielle (RCP) :

« Voie orale: 1 comprimé par 24 heures, de préférence le matin.

Dans l'hypertension artérielle, la posologie ne doit pas dépasser 2,5 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité). »