

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juin 2014

COVERAM 5 mg / 5 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 385 802 5 9)

Boîte de 90 (CIP : 34009 385 806 0 0)

COVERAM 5 mg / 10 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 385 814 3 0)

Boîte de 90 (CIP : 34009 385 819 5 9)

COVERAM 10 mg / 5 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 385 827 8 9)

Boîte de 90 (CIP : 34009 385 831 5 1)

COVERAM 10 mg / 10 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 385 839 6 0)

Boîte de 90 (CIP : 34009 385 843 3 2)

Laboratoire Servier

DCI	Périndopril arginine / amlodipine
Code ATC (2014)	C09BB04 (inhibiteur de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« COVERAM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (décentralisée) ; 20/10/2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 C Système cardio-vasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09B Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association C09BB Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques C09BB04 périndopril et amlodipine

02 CONTEXTE

Examen de la gamme COVERAM inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/10/2009 (JO du 23/10/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« COVERAM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de deux études comparatives randomisées en double aveugle :

- CL3-5985-016 (n=492) dont l'objectif était de comparer l'association fixe périndopril 5 mg / amlodipine 5 mg (COVERAM) à l'amlodipine seule chez des patients non contrôlés par amlodipine en termes de réduction de la PAS après 8 semaines de traitement.
- CL3-5985-017 (n=353) dont l'objectif était de comparer l'association fixe périndopril 5 mg / amlodipine 5 mg (COVERAM) à périndopril tert-butylamine 4 mg seul chez des patients non contrôlés par périndopril tert-butylamine 4 mg en termes de réduction de la PAS après 8 semaines de traitement.

Ces études confirment la supériorité de l'association fixe périndopril + amlodipine sur l'amlodipine ou le périndopril en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle chez des patients non contrôlés par la monothérapie.

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée dans la maladie coronaire stable.

04.2 Tolérance

04.2.1. Données issues des PSUR

Entre septembre 2008 et fin novembre 2013, l'exposition des patients à l'association fixe périndopril / amlodipine peut être estimée à 4 176 286 patients.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont ceux déjà mentionnés dans le RCP : œdème périphérique, toux, angio-œdème, étourdissement, alopecie, impuissance, diarrhée).

La tolérance de l'association fixe périndopril / amlodipine, toutes formulations est analysée dans le cadre de la procédure de détection des signaux tous les trois mois et aucun nouveau signal n'a été identifié entre le 26 mars 2012 et le 25 décembre 2013.

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 COVERAM (cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2013), il a été observé 1 011 000 prescriptions de COVERAM. Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'hypertension artérielle (77,6 à 92,8% des prescriptions en fonction des présentations et des dosages) 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/EC¹.

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*².

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^{3,4,5} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier avis de la Commission en date du 22 juillet 2009, la place de l'association de péridopril et d'amlodipine (COVERAM) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable n'a pas été modifiée

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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 son avis précédent du 22 juillet 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ L'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable peuvent, par leurs complications, engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de COVERAM est important.
- ▀ Les spécialités COVERAM sont des médicaments de 3^{ème} intention chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de de péridopril et d'amlodipine aux mêmes doses.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COVERAM 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 %**