



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

22 juillet 2009

**COVERAM 5 mg / 5 mg, comprimé**

B/30, (CIP : 385 802-5)

B/90, (CIP : 385 806-0)

B/100, (CIP : 572 845-6)

**COVERAM 5 mg / 10 mg, comprimé**

B/30, (CIP : 385 814-3)

B/90, (CIP : 385 819-5)

B/100, (CIP : 572 848-5)

**COVERAM 10 mg / 5 mg, comprimé**

B/30, (CIP : 385 827-8)

B/90, (CIP : 385 831-5)

B/100, (CIP : 572 852-2)

**COVERAM 10 mg / 10 mg, comprimé**

B/30, (CIP : 385 839-6)

B/90, (CIP : 385 843-3)

B/100, (CIP : 572 855-1)

**Laboratoires SERVIER**

Périndopril arginine / amlodipine

Classe ATC : C09BB04

Liste I

Date de l'AMM : 20 octobre 2008

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale (boîtes de 30 et 90) et collectivités (boîtes de 30, 90 et 100).

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

Périndopril arginine / amlodipine

### 1.2. Indication

« 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 ».

### 1.3. Posologie

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

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de COVERAM peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

#### Insuffisant rénal et sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP)

L'élimination de périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium. COVERAM peut être administré chez les patients avec une ClCr  $\geq$  60ml/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une ClCr  $<$  60ml/min. Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée. Les changements de concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale.

#### Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP)

La nécessité d'un ajustement posologique chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été établie, cependant COVERAM<sup>®</sup> doit être administré avec prudence.

#### Enfant et adolescent

COVERAM ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de périndopril et amlodipine, seuls ou en association, n'ont pas été établies.»

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

C : Système cardiovasculaire  
C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine  
C09B : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association  
C09BB : IEC et inhibiteur calcique  
C09BB04 : périndopril et amlodipine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

COVERSYL (périndopril arginine) 5 ou 10 mg et AMLOR et ses génériques (amlodipine) 5 ou 10 mg en prise séparée.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou la maladie coronaire stable prescrits en monothérapie ou en association.

Les associations d' IEC et d'Inhibiteur calcique indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle actuellement disponibles sont :

trandolapril 2 mg	+	vérapamil 180 mg:	TARKA LP ; OKADRIK LP.
énalapril 10 mg	+	lérécandipine 10 mg :	LERCAPRESS, ZANEXTRA

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier repose sur trois études de bioéquivalence (PKH-05985-001, PKH-05985-002 et étude PKH-05985-003) dans lesquelles trois dosages ont été évalués : périndopril arginine 10 mg/amlodipine 10 mg, périndopril arginine 5 mg/amlodipine 10 mg, périndopril arginine 10 mg/amlodipine 5 mg.

L'étude PKH-05985-001 a démontré la bioéquivalence de l'association périndopril arginine 10 mg/amlodipine 10 mg et de périndopril tert-butylamine 8 mg + amlodipine 10 mg sur les paramètres cinétiques étudiés (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, aire sous la courbe).

L'étude PKH-05985-002 a démontré la bioéquivalence de l'association périndopril arginine 10 mg/amlodipine 5 mg et de périndopril tert-butylamine 8 mg + amlodipine 5 mg sur les paramètres cinétiques étudiés (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, aire sous la courbe).

L'étude PKH-05985-003 a démontré la bioéquivalence de l'association périndopril arginine 5 mg/amlodipine 10 mg et de périndopril tert-butylamine 4 mg + amlodipine 10 mg sur les paramètres cinétiques étudiés (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, aire sous la courbe).

Le dossier comprend également une étude (PKH-05985-004) ayant démontré une absence d'interaction entre le périndopril arginine 10 mg et l'amlodipine 10 mg chez 35 volontaires sains.

#### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables liés à COVERAM sont similaires à ceux rapportés avec périndopril ou amlodipine pris séparément.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1/100$ ) sont :

- troubles du système nerveux : somnolence, étourdissements, céphalées, paresthésie, vertige,
- troubles ORL : troubles de la vision, acouphènes,
- troubles cardiovasculaires : palpitations, flush, hypotension,
- troubles respiratoires : toux, dyspnée,
- troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, dysgueusie, diarrhée, constipation.

#### 3.3. Conclusion

Les études (PKH-05985-001, PKH-05985-002 et étude PKH-05985-003) ont démontré la bioéquivalence entre :

- L'association périndopril arginine 10 mg/amlodipine 10 mg et le périndopril tert-butylamine 8 mg + amlodipine 10 mg,
- L'association périndopril arginine 10 mg/amlodipine 5 mg et le périndopril tert-butylamine 8 mg + amlodipine 5 mg,
- L'association périndopril arginine 5 mg/amlodipine 10 mg et le périndopril tert-butylamine 4 mg + amlodipine 10 mg.

Aucune donnée n'est disponible pour COVERAM 5 mg / 5mg.

Selon l'AMM, les indications de COVERAM sont les suivantes : « 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 ». Les études fournies dans le dossier ne permettent pas de documenter l'efficacité clinique de COVERAM dans ces indications. De plus, l'intérêt de COVERAM (association fixe), en termes de réduction de la morbi-mortalité, n'est pas établi.

L'intérêt de COVERAM (association fixe) par rapport à la prise séparée des principes actifs n'est pas établi.

L'intérêt clinique de COVERAM (association fixe) par rapport à d'autres associations antihypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) n'est pas documenté.

Dans les études, le profil de tolérance de COVERAM n'a pas différé de celui connu pour les deux principes actifs (périndopril arginine et amlodipine). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : somnolence, étourdissements, céphalées, paresthésie, vertige, trouble de la vision, acouphènes, palpitations, flush, hypotension, toux, dyspnée, et troubles gastro-intestinaux.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu :

L'hypertension artérielle et la maladie coronaire stable peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Les spécialités COVERAM (associations fixes) n'ont pas démontré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Ces associations fixes de périndopril arginine et d'amlodipine (COVERAM) sont des médicaments de 3<sup>ème</sup> intention, en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée et stabilisée sous périndopril arginine et amlodipine en prise séparée aux mêmes doses que dans l'association.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'hypertension artérielle essentielle et les pathologies cardiovasculaires pour lesquelles elle représente un facteur de risque est important.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable à l'hypertension artérielle constitue un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO \* et de la loi de santé publique).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de périndopril arginine et amlodipine participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance). En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité COVERAM dans cette indication.

\* GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant démontré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité : diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques, IEC et antagonistes du système rénine-angiotensine.

Le service médical rendu par les spécialités COVERAM est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités COVERAM 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg, associations fixes de péridopril arginine 5 ou 10 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

##### Hypertension artérielle<sup>1</sup> :

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.

##### Maladie coronaire stable<sup>2,3,4</sup> :

La prise en charge des patients coronariens repose sur une prise en charge globale associant : la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), diabète (valeur cible HbA1C < 7%), dyslipidémies (valeur cible LDL-c < 100 mg/dl) et hypertension artérielle (valeur cible < 140/90 mm Hg ou < 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux), l'activité physique : 30 minutes par jour, la prévention des complications cardiovasculaires.

La réduction des événements cardiaques chez les patients coronariens stables peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs – bêta-bloquants et IEC, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, ...), visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires et participant à la prévention des complications cardiovasculaires.

COVERAM est adapté à la prise en charge des patients déjà contrôlés par les deux principes actifs pris séparément aux mêmes doses.

La Commission note que l'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients hypertendus et/ou la maladie coronaire stable par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi.

Ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients.

#### 4.4. Population cible

##### Hypertension artérielle :

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (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 ayant une 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.

1 « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » Recommandations HAS, juillet 2005.

2 "The Task Force ACE inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease" European Heart Journal 2004;25:1454-1470.

3 « AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : update 2006 », Circulation 2006 ;113 :2363-72.

4 "The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris" European Heart Journal 2006;25:1454-1470.

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.

Maladie coronaire stable :

La population cible de COVERAM est représentée par les patients avec maladie coronaire stable en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Une prévalence de l'angor stable d'environ 2% à 2,5% dans la population générale (Base Datamonitor, 2002 ; Montaye, 2006 ; ESC, 2006), soit environ 1,3 à 1,6 million de personnes en France.
- Parmi ces patients, environ 20% (avis d'expert) auraient une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants, soit 260 000 à 320 000 patients.

**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 les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%