

EVALUATION rapport jour 60**PRETERAX****30 comprimés pelliculés 2,5 mg + 0,625 mg****90 comprimés pelliculés 2,5 mg + 0,625 mg****30 comprimés pelliculés 5 mg + 1,25 mg****90 comprimés pelliculés 5 mg + 1,25 mg**

oral

C09BA04

Perindopril arginine + indapamide

enregistrement

Titul.: Servier Benelux

Delegation of Power : -

reg.n°: 245 IS 45 F 3 - 245 IS 46 F 3

reg. date: 17-12-2007 (valid.: 24-10-2011)

Procédure:

BE - loi - 25.03.1964 Art.6 § 1, 3de lid

-

contract.

SERVIER BENELUX, boulevard International 57, 1070 BRUXELLES

1. Identification de la spécialité

1.1. nom complet de la spécialité

PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg
PRETERAX 5 mg/1,25 mg

1.2. principe(s) actif(s) et dosage

Perindopril arginine + indapamide, 2,5 mg + 0,625 mg
Perindopril arginine + indapamide, 5 mg + 1,25 mg

1.3. forme galénique

comprimé pelliculé

1.4. emballage primaire

pilulier en polypropylène

1.5. volume total contenu dans le conditionnement destiné à la vente

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

1.6. autres conditionnements enregistrés et leur statut de remboursement à la date de la présente demande

Spécialité	Conditionnement	Remboursable	Conditions de Remboursement
PRETERAX	30 comprimés 2 mg/0,625 mg	Oui	Chapitre I
BI-PRETERAX	30 comprimés 4 mg/1,25 mg	Oui	Chapitre I

1.7. voie d'administration

oral

1.8. code ATC

C09BA04

Code ATC existant	Code ATC inclus dans la forfaitarisation
-------------------	--

1.9. identification du demandeur

SERVIER BENELUX
boulevard International 57
1070 BRUXELLES

delegation of power: -

1.10. enregistrement

n° : 245 IS 45 F 3 - 245 IS 46 F 3
date : 17-12-2007
date limite de validité : 24-10-2011
statut et procédure suivie:
BE - loi - 25.03.1964 Art.6 § 1, 3de lid
-

1.11. Notice scientifique (date : 17-12-2007) :

PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg

Indication :

Hypertension artérielle essentielle

Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

La posologie usuelle est d'un comprimé pellicule de PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg par jour en une prise de préférence le matin et avant le repas.

En cas de non contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement, la posologie peut être doublée.

Sujet âgé

Le traitement est débuté à la posologie usuelle d'un comprimé pelliculé de PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg par jour.

Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 60 ml/min), la posologie maximale doit être de un comprimé de PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg par jour.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique

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

PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de perindopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies.

PRETERAX 5 mg/1,25 mg

Indication :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle PRETERAX 5 mg/1,25 mg est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul.

Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

Un comprimé pellicule de PRETERAX 5 mg/1,25 mg par jour en une prise quotidienne de préférence le matin et avant le repas.

Quand cela est possible, il est recommandé d'administrer les constituants de l'association à des posologies adaptées individuellement. PRETERAX 5 mg/1,25 mg, comprimé pellicule doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg, comprimé pelliculé à la condition que ce dosage soit disponible sur le marché.

Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à PRETERAX 5 mg/1,25 mg peut être envisagé.

Sujet âgé

Le traitement doit être initié en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale.

Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 60 ml/min), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La pratique médicale courante comprend un contrôlé périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique

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

PRETERAX 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de perindopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies.

2. Proposition relative au remboursement et justification telle que proposées par la firme

INSCRIPTION AU REMBOURSEMENT

type spécialité	Classe 2 B		
Conditions de remboursement	Chapitre I Code M : blanco G, C : pas d'application Officine publique, *, ** Unité de tarification: blanco Tranche de tarification: blanco		
Remboursement de référence	non	Référence : -	
Catégorie et groupe de remboursement	B - 21	I.4.9 les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.	
base de remboursement (EURO)	Voir tableau		
		Firme	ECONOM
à titre d'information	prix public (EURO)	Voir tableau	Non attribué
	prix ex usine (EURO)	Voir tableau	Non attribué

	base de remboursement (EURO)	prix public (EURO)	prix ex usine (EURO)
PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg 30 comprimés pelliculés	26,34	26,34	15,23
PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg 90 comprimés pelliculés	48,95	48,95	36,56
PRETERAX 5 mg/1,25 mg 30 comprimés pelliculés	27,92	27,92	16,72
PRETERAX 5 mg/1,25 mg 90 comprimés pelliculés	53,55	53,55	40,13

3. Evaluation

Il s'agit d'une demande de remboursement pour une **nouvelle formulation** de la spécialité PRETERAX, dans lequel un des principes actifs le perindopril est lié sous forme de sel d'arginine (la formulation existante est le sel de tert-butylamine).

3.1 Domaine d'application

Ce médicament est destiné au traitement de l'hypertension artérielle chronique [1].

3.1.1. Présentation de la pathologie

L'"hypertension" est définie dans les directives européennes, américaines, britanniques et celles de la "Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen" (W.V.V.H.) comme une tension systolique supérieure à 140 mmHg et une tension diastolique supérieure à 90 mmHg. Encore faut-il ici remarquer qu'il est arbitraire de fixer une valeur tensionnelle à partir de laquelle il existe un risque accru de maladies cardio-vasculaires. L'augmentation du risque est en effet continue, c.-à-d. plus la tension artérielle est élevée, plus le risque est grand. Ceci justifie, d'après les directives européennes et britanniques, l'introduction du terme "haut-normal" (130-139 mmHg pour la systolique /85-89 mmHg pour la diastolique), et d'après les directives américaines l'introduction du terme "pré-hypertension" (120-139 mmHg pour la systolique/ 80-89 mmHg pour la diastolique). Les directives de la W.V.V.H. ne font pas référence à ces termes, et il y est affirmé que les valeurs tensionnelles à partir desquelles le diagnostic d'hypertension peut être posé ne peuvent pas être trop basses "afin de ne pas inquiéter inutilement une grande partie de la population" [3 ,4, 5].

Dans les directives, il est mentionné qu'il convient en principe d'atteindre des valeurs tensionnelles inférieures à 140 mmHg pour la systolique, et à 90 ou 85 mmHg pour la diastolique; dans certains groupes de patients (diabétiques, patients atteints d'une affection rénale chronique), les valeurs tensionnelles à atteindre sont plus faibles (< 130 mmHg pour la systolique, et 85 ou 80 mmHg pour la diastolique).

Lorsqu'il est établi que les valeurs tensionnelles obtenues nécessitent une prise en charge, une adaptation du style de vie (notamment contrôle du poids, arrêt du tabagisme, restriction sodée, diminution de la consommation d'alcool, alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en graisses saturées, activité physique suffisante) est une première étape essentielle. La décision d'instaurer en plus un traitement médicamenteux et le moment pour le faire dépendent du profil de risque du patient.

L'hypertension est un facteur de risque très important dans la survenue d'une série d'affections cardio-vasculaires telles que l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque, l'athéromatose périphérique et l'insuffisance rénale [2].

L'objectif dans le traitement de l'hypertension est de réduire le risque cardiovasculaire et donc la morbidité ainsi que la mortalité [3].

L'insuffisance cardiaque est une situation physiopathologique liée à des anomalies de la fonction cardiaque et grevée d'une morbidité et mortalité importantes [6].

3.1.2. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont très limitées pour la Belgique, mais une étude publiée en 2002, exécutée en médecine générale chez des patients de plus de 55 ans, a montré que plus de 74% des patients étaient hypertendus. Dans cette population, 80% des sujets étaient traités, mais seulement 38% présentaient un contrôle suffisant de la pression artérielle.

La prévalence de l'hypertension au sein de la population augmente proportionnellement à l'âge du patient. Elle concerne un minimum de 5% des personnes d'âge moyen et augmente jusqu'à plus de 30 % chez les personnes octogénaires. Le nombre de cas d'HTA systolique isolée croît aussi de façon exponentielle avec l'âge, d'environ 5% pour les sexagénaires jusqu'à 30% à l'âge de 80 ans [4]. La prévalence dépend bien entendu des valeurs normales utilisées qui peuvent varier en fonction des études consultées. Principalement en Amérique, les critères utilisés par les chercheurs pour leurs valeurs-seuils sont inférieurs aux normes OMS/ISH en vigueur en Europe (140/90 mm Hg), avec comme résultat, une prévalence plus élevée.

Selon les résultats d'une enquête réalisée dans la région flamande, 12% de la population âgée de plus de 15 ans rapporte avoir présenté une tension artérielle élevée au cours de l'année écoulée (Nationaal Instituut voor de Statistiek, Gezondheidsenquête door Middel van Interview, België 2001).

Une étude belge récente portait sur 3761 sujets masculins âgés de plus de 55 ans issus de 5 provinces en Belgique [7]. La TA était mesuré de façon standardisée à l'aide d'un appareil de mesure automatique validé. La prévalence de l'HTA atteignait 74% et 80% des hypertendus étaient traités pharmacologiquement. La tension artérielle était normalisée chez seulement 38 % des patients traités. Aux Pays-Bas, le "transitieproject" montre une prévalence annuelle de 204 épisodes de maladie sur 1000 personnes âgées de 65 à 74 ans et le projet "Autonomie"— toujours aux Pays-Bas — auprès des 60 ans et plus constate par an 200.8 épisodes sur 1000 seniors. Le projet CMR mené à Nimègue (banque de données sur la morbidité continue) décrit une incidence annuelle stabilisée à 3/1000. La prévalence globale y est de 36/1000 pour les hommes et de 71/1000 pour les femmes, ce qui équivaut à environ 5% de l'ensemble de la population néerlandaise, bien qu'ici aucune réelle différence entre sexes ne soit mentionnée. Le groupe des médecins généralistes en Belgique, quant à lui, ne dispose d'aucune statistique, mais les données doivent être comparables à celles des Pays-Bas.

Les chiffres d'incidence sont encore plus difficiles à déterminer, mais on suppose une hausse tous les 10 ans de plus ou moins 5% des cas d'hypertension auprès des 65 ans et plus [5]. Ces données épidémiologiques se reflètent dans la pratique des médecins généralistes. L'hypertension est principalement diagnostiquée à partir de 45 ans et connaît une prévalence élevée chez les personnes âgées [6].

Il semble que les patients souffrant d'hypertension non compliquée consultent en premier lieu leur médecin généraliste et l'hypertension est l'épisode de maladie le plus fréquent chez les personnes âgées (15,4 %) [7].

3.1.3. Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux

Selon un rapport (2004) de la Société Scientifique de Médecine général (SSMG) le contrôle de la pression artérielle au sein de la population est insuffisant [8]. Moyennant le soutien des autorités compétentes, le médecin généraliste peut assumer ici un rôle important. Plusieurs études épidémiologiques montrent qu'au niveau de la population, non seulement le dépistage mais aussi le traitement de l'hypertension laissent à désirer.

Selon Mancia [9], du point de vue de la tension systolique conventionnelle et ambulatoire, il n'existe aucune différence significative entre les valeurs relevés chez les hypertendus traités et ceux non traités. Il ressort d'une enquête canadienne ("Canadian Heart Health Survey") que dans ce pays seule la moitié des patients hypertendus sont connus, et que seuls 16% d'entre eux sont suffisamment traités.

L'étude observationnelle de Fagard nous donne un bon aperçu de la situation dans notre pays [7]. Cette étude s'est penchée sur le niveau de traitement de 3761 patients auprès de 253 généralistes en Belgique, et a montré un contrôle suffisant de la TA chez seulement 31% des patients hypertendus. Il est également ressorti de cette enquête qu'avant d'entamer un traitement, le médecin généraliste continue de se baser sur les valeurs de tension artérielle affichées par le patient et non sur le profil de risque total, et qu'une grande partie des patients traités (54 %) ne prennent qu'un seul médicament.

3.2. Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmaco-thérapeutique, posologie proposée et mode d'administration

Preterax est une association de **perindopril**: un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; et d'**indapamide**: un diurétique sulfamide diurétique (chlorosulfamoylbenzamide). Les propriétés pharmacologiques de Preterax découlent de celles de chacun des composés pris séparément, auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive des deux produits associés.

Preterax exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée et debout (quel que soit l'âge du patient). Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans échappement ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de Perindopril et d'Indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés isolément.

Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) en angiotensine II, substance vasoconstrictrice stimulant également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,

- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

Une autre fonction de l'enzyme de conversion ou kininase est de dégrader la bradykinine, peptide vasodilatateur puissant, en métabolites inactifs. Ainsi, l'inhibition de l'ECA induit une augmentation de l'activité du système kinine-kallicréine au niveau circulant et tissulaire, ce qui active notamment la synthèse des prostaglandines et de l'EDRF et contribue ainsi à une vasodilatation périphérique. Il est possible que ce mécanisme soit impliqué dans l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA.

L'administration concomitante du Perindopril et d'Indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.

Posologie:

La posologie usuelle est d'un comprimé pelliculé de Preterax 2,5mg/0,625mg par jour en une prise de préférence le matin et avant le repas. En cas de non contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement, la posologie peut être doublée.

Sujet âgé : Le traitement est débuté à la posologie usuelle d'une comprimé pelliculé de Preterax 2,5mg/0,625mg par jour.

Insuffisant rénal : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 à 60ml/min), la posologie maximale doit être d'un comprimé de Preterax 2,5mg/0,625mg par jour. Chez les patients ayant une clairance supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisant hépatique : 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 : Preterax ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance du perindopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies.

3.3. Evaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité

La nouvelle formulation du principe actif Perindopril remplacera la forme actuelle de Perindopril (sous forme de sel tert-butylamine). La commercialisation du Preterax et Bi-Preterax sera arrêtée dès la commercialisation du Preterax 2,5mg/0,625mg et Preterax 5mg/1,25mg afin d'éviter toute confusion lors de la prescription des spécialités contenant du Perindopril arginine.

3.3.1. Evidence issue des études cliniques

3.3.1.1. Efficacité

Il n'y a pas d'autres éléments d'évaluation que les résultats d'une étude de bioéquivalence auprès de sujets sains après une prise unique du médicament [10].

- **analyse critique (nature, type, qualité) des études sur lesquelles l'efficacité est basée**

Une étude de bioéquivalence menée chez 36 volontaires sains a montré la bioéquivalence entre le Perindopril, sel de tert-butylamine et le Perindopril, sel d'arginine. Selon la firme les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à l'association de Perindopril et d'Indapamide [10].

La bioéquivalences des deux sels de Perindopril a été examinée dans une étude pharmacocinétique ouverte, randomisée, en permutation. 36 volontaires masculins étaient inclus dans cette étude. Chacun des deux groupes recevait une seule dose orale de perindopril, soit sous la forme de sel d'arginine (10mg), soit sous la forme de sel de tert-butylamine (2 x 4mg). Après une période de lavage de 8 jours, chaque groupe recevait une dose de perindopril différent à la première dose. Les paramètres pharmacocinétiques suivants étaient pris en compte :

- Concentration plasmatique maximale
- Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale
- Aire sous la courbe (concentration plasmatique)
- Demi-vie (half life)

- De plus des paramètres cardiovasculaires étaient suivis, comme la tension artérielle

Les résultats de cette étude montrent clairement la bioéquivalence des deux types de sel de Perindopril (voir tableau). Ces intervalles de confiance étant bien dans les limites de 80 à 125%. Les deux sels de perindopril ont la même efficacité antihypertensive, sans changement clinique pour les chiffres de pression artérielle, paramètres biologiques, signes vitaux ou l'ECG. Les résultats cliniques obtenus avec Preterax et Bi-Preterax, sel de tert-butylamine, sont donc maintenus.

Table 4. Ratio of pharmacokinetic parameters for perindopril and perindoprilat (baseline corrected) following a single oral dose of perindopril arginine (10mg) or perindopril-tert-butylamine (8mg) to 36 healthy male volunteers, including confidence intervals (CI). AUC, area under the plasma concentration-time curve; C_{max}, maximum plasma concentration

Parameter	Ratio perindopril arginine/perindopril-tert-butylamine (90% CI)	
	Perindopril	Perindoprilat
AUC _t	96.00% (92%, 100%)	96.55% (92%, 108%)
AUC	96.27% (92%, 100%)	100.30% (92%, 108%)
C _{max}	98.23% (88%, 109%)	92.17% (87%, 97%)

Ces auteurs ont aussi donné des comparaisons entre les deux sels de perindopril :

	Perindopril arginine	Perindopril tert-butylamine
Poids moléculaire	542.680	441.615
Dose équivalent	5 à 10mg/jour	4 à 8mg/jour
Acceptabilité	5.56%	16.67%
Stabilité	100%	< 1%
Durée de vie	3 ans	2 ans

Les auteurs concluent: « The new salt of the ACE inhibitor perindopril as an arginine salt improves the stability of the product and increases its shelf life. Pharmacokinetic studies indicate that perindopril arginine can be expected

to have at least equivalent antihypertensive efficacy to the previous one, with a revised dosage due to the difference in molecular weight of the two salts: perindopril arginine 5-10mg replaces perindopril-tert-butylamine 4-8mg.”

L’auteur constate ainsi que le perindopril arginine est 50% plus stable que le perindopril-tert-butylamine, ce qui augmente la durée de conservation de 2 à 3 ans. En utilisant une dose corrigée le nouveau sel est équivalent en termes de pharmacocinétique, d’efficacité, de sécurité et d’acceptabilité (avec incidence similaire d’effets secondaires – voir tableau ci-dessous) [10].

Table 5. Emergent adverse events with perindopril arginine 10 mg compared with perindopril-tert-butylamine 8 mg: 2/36 (5.56%) participants had experienced two treatment-related emergent adverse events during the perindopril arginine treatment period; 6/36 (16.67%) participants had experienced nine treatment-related emergent adverse events during the perindopril-tert-butylamine treatment period. NOS, not otherwise specified; NAE, number of adverse events; n, number of patients reporting adverse event

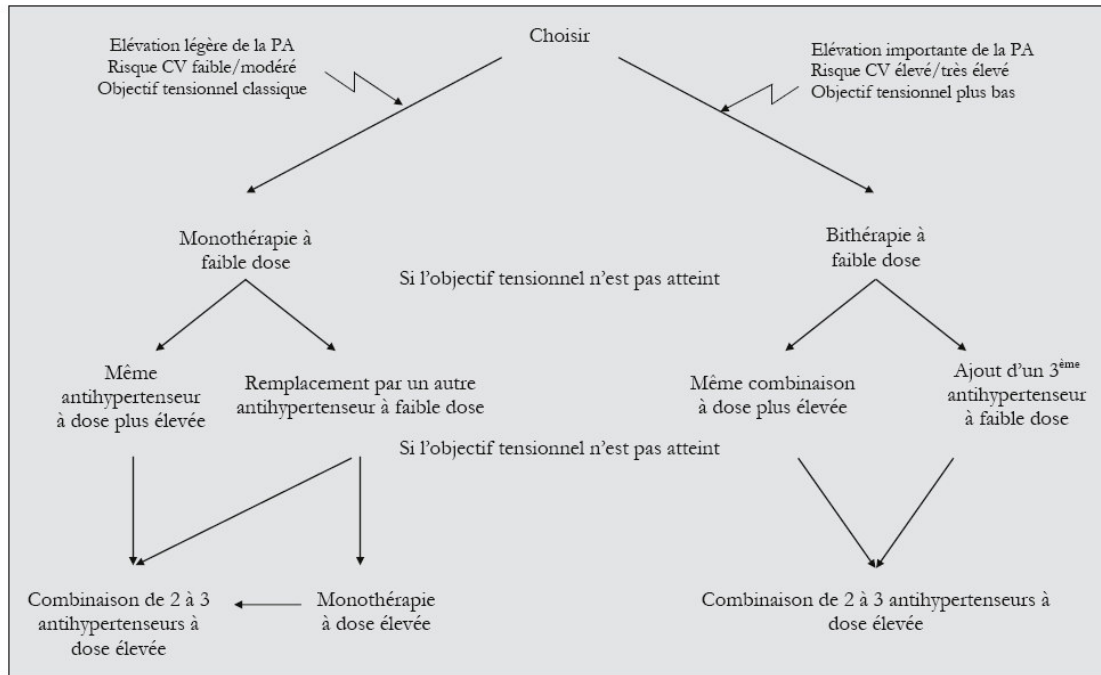
Emergent adverse event	Perindopril arginine (10 mg) n = 36		Perindopril-tert-butylamine (8 mg) n = 36	
	NAE	n (%)	NAE	n (%)
Headache	1	1 (2.8)	3	3 (8.3)
Asthenia	1	1 (2.8)	1	1 (2.8)
Influenza-like illness	1	1 (2.8)	1	1 (2.8)
Cough	1	1 (2.8)	–	–
Vomiting	–	–	2	1 (2.8)
Dizziness	–	–	1	1 (2.8)
Abdominal pain NOS	–	–	1	1 (2.8)
Nausea	–	–	1	1 (2.8)
Back pain	–	–	1	1 (2.8)
Alli	4	4 (11.1)	11	10 (27.8)

- comparateurs et pertinence du choix et des posologies utilisées (en fonction de la situation belge)

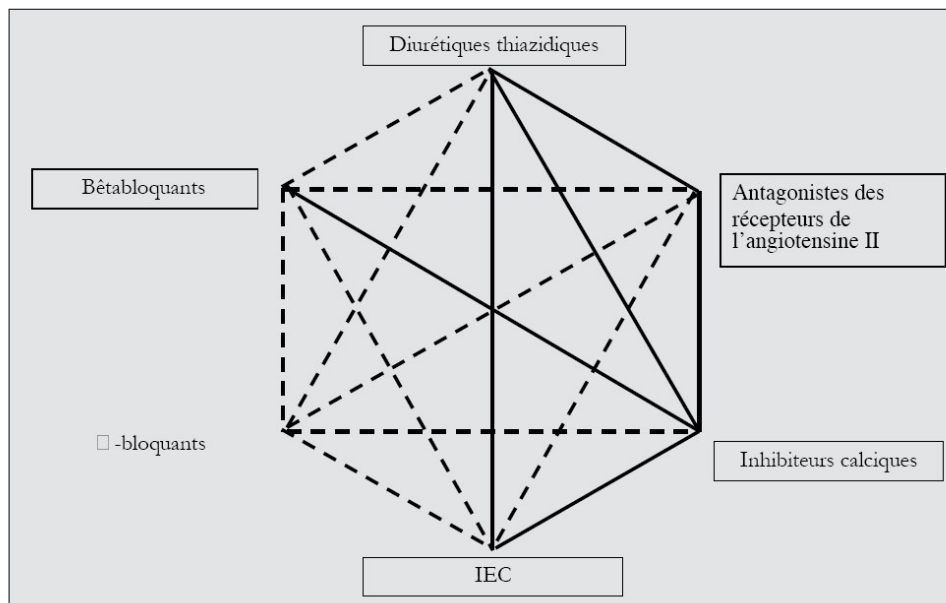
L’efficacité d’une stratégie basée sur l’utilisation d’emblée d’une association fixe faiblement dosée a été illustrée par l’étude STRATHE [11]. Les résultats de cette étude montrent que Preterax/Bi-Preterax permet un taux de contrôle tensionnel plus élevé que des stratégies de traitement basées sur des monothérapies.

Néanmoins il est important de préciser que les directives européennes (European Guidelines for Management of Hypertension – 2007) mentionnent que le choix entre une monothérapie ou une association fixe dépend du grade d’hypertension mais surtout du risque cardio-vasculaire total du patient (voir ci-dessous). D’après les directives américaines et celles de la W.V.V.H., l’hypertension sera d’abord traitée chez la plupart des patients par un seul antihypertenseur; dans certains groupes à risque élevé (par ex. hypertension sévère), une association de deux antihypertenseurs (dont l’un est en général un thiazide) est recommandée comme traitement initial.

Stratégies de traitement antihypertenseur : monothérapie ou association d'emblée.



Associations possibles de différentes classes d'antihypertenseurs. Les classes d'antihypertenseurs encadrées sont celles dont le bénéfice a été démontré dans des essais cliniques contrôlés.



- résultats des principales études

L'étude PREMIER [13] a porté sur des patients diabétiques hypertendus avec micro albuminurie. Cette étude a montré que Preterax/Bi-Preterax conduit à une réduction significativement plus marquée de la pression artérielle et de l'albuminurie par rapport à l'énalapril. La baisse de l'albuminurie persiste après ajustement pour les modifications de la pression artérielle. L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs est par ailleurs significativement moins élevée dans le groupe Preterax/Bi-Preterax.

Dans l'étude REASON [14], qui a porté sur des patients ayant une hypertension non compliquée, Preterax est significativement plus efficace que l'aténolol en termes de chiffres de pression systolique. Une sous-étude de REASON a montré une régression significativement plus marquée de l'HVG dans le groupe Preterax [15].

L'étude ADVANCE [16] a été menée chez plus de 11 000 patients diabétiques de type 2, hypertendus ou non. Le Preterax réduit significativement de 14% la mortalité totale ($p = 0.03$) et de 18% la mortalité cardiovasculaire versus placebo. Le traitement avec Preterax a également réduit de 14% les événements coronaires et de 21% les événements rénaux, de façon significative ($p < 0.0001$).

Une étude observationnelle pharmaco-épidémiologique récente (Optimax II – Mourad et al., 2008) avait pour but d'examiner si la préexistence d'un syndrome métabolique pourrait avoir un impact sur le contrôle de la pression dans des patients hypertensifs qui reçoivent une combinaison de perindopril et indapamide [17]. Les résultats de cette étude indiquent que la combinaison de perindopril/indapamide a un effet significatif sur la pression systolique, indépendamment de la situation thérapeutique : début de traitement, switch, thérapie additive. En plus cet effet est indépendamment de la présence ou non d'un syndrome métabolique.

- éléments comparatifs éventuels et justification

Une étude récente (Tavakoli et al.) a fait une évaluation économique d'un traitement avec perindopril pour le traitement de l'hypertension artérielle chez des patients ayant souffert d'un accident cérébrovasculaire [18]. L'âge moyen dans cette étude était de 64 ans, et 70% des participants étaient de sexe masculin. Les calculs étaient basés sur les résultats de l'étude PROGRESS. L'estimation était faite sur base d'un model de Markov. Le coût par QALY pour un traitement avec perindopril est de 6,927£ pour la durée de l'étude. Ces résultats sont en ligne avec les recommandations par NICE, et montrent que cette thérapie est coût efficace.

3.3.1.2. Effets indésirables

- Effets indésirables principaux de la spécialité

Fréquemment: troubles gastro-intestinaux (maux d'estomac, douleurs abdominales, perte d'appétit, nausées, constipation, trouble du goût), sécheresse de la bouche, toux sèche

Peu fréquemment: sensation de fatigue, vertiges, maux de tête, troubles de l'humeur et/ou du sommeil, crampes, sensations de picotement et de fourmillement, réactions allergiques comme éruptions cutanées, purpura, hypotension orthostatique ou non.

Très rarement: angio-œdème, risque de déshydratation majoré chez les personnes âgées et les insuffisants cardiaques. Chez l'insuffisant hépatique, des encéphalopathies hépatiques peuvent survenir

Des modifications des paramètres biologiques peuvent apparaître :

- déplétion potassique avec baisse importante de la kaliémie dans certaines populations à risque ;
- hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine des déshydratations et d'une hypotension orthostatique ;
- élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement ;
- augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose des artères rénales, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques, d'insuffisance rénale ;
- hyperkaliémie habituellement transitoire ;
- dans des cas rares une augmentation de la calcémie peut être observée.

- **interactions médicamenteuses prévisibles dans l'usage pratique de la spécialité**

Communes au perindopril et à l'indapamide

Association déconseillée: Lithium par ce que des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter la lithémie et accroître le risque de toxicité du lithium avec les IEC.

Association nécessitant des précautions d'emploi: baclofène et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Association à prendre en compte: antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, corticostéroïdes et autres antihypertenseurs.

Liées au perindopril

Association déconseillée: diurétiques d'épargne potassique

Association nécessitant des précautions d'emploi: antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)

Association à prendre en compte: allopurinol, agents cytostatiques, corticoïdes ou procaïnamide, anesthésiques et diurétiques.

Liées à l'indapamide

Association déconseillée: sultopride.

Association nécessitant des précautions d'emploi: médicaments induisant des torsades de pointe.

Association à prendre en compte: metformine, produits de contraste iodés, (sels de) calcium, ciclosporine.

3.3.1.3. Applicabilité

3.3.1.4. Confort d'utilisation

Le confort d'utilisation de Perindopril arginine (5-10 mg) est identique au celui de perindopril-tert-butylamine (4-8 mg).

- **conditions pratiques d'utilisation de la spécialité**

Les conditionnements de 30 et 90 comprimés permettent une durée de traitement de 30 à 90 jours.

3.3.2. Preuves issues de la pratique quotidienne

Utilité (efficacité pratique), effets indésirables, applicabilité, confort d'utilisation

Le remplacement du sel de tert-butylamine de Perindopril dans le Preterax par celui d'arginine a déjà été réalisé dans plusieurs pays comme l'Australie, le Portugal et plus récemment en Irlande. Aucun problème particulier de tolérance n'a été signalé.

3.4. Incidence budgétaire

- Calcul du coût comme proposé par la firme

Le Preterax 2,5mg/0,625mg et Preterax 5mg/1,25mg sous forme de sel d'arginine sont proposés au même prix et avec la même base de remboursement que la formulation de tert-butylamine actuellement remboursée.

	Présentations	Prix Ex-usine	Prix Public
Preterax 2,5mg/0,625mg	30 cps en 1 pilulier	15,23€	26,34€
Preterax 2,5mg/0,625mg	90 cps en 3 piluliers	36,56€	48,95€
Preterax 5mg/1,25mg	30 cps en 1 pilulier	16,72€	27,92€
Preterax 5mg/1,25mg	90 cps en 3 piluliers	40,13€	53,55€

Afin de disposer de plus grands conditionnement pour les thérapies chroniques les présentations permettent trois mois de traitement (conditionnement à 90 comprimés). Ces deux présentations seront 20% moins chères en prix PGHT par rapport aux présentations de 30 comprimés. *Ceci permettra dans une économie pour le budget de l'INAMI.*

La firme utilise les hypothèses suivantes afin de calculer l'impact budgétaire :

- (1) Détermination de la base de remboursement et du ticket modérateur pour les présentations concernés :

- (2) Hypothèses de substitution des présentations à 30 cps par les présentations à 90 cps :

- Commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme

Ces médicaments étant pour la grande majorité utilisés dans des traitements chroniques, on peut prévoir qu'une majorité des patients sous ce traitement utiliseront en effet les grands conditionnements de 90 comprimés. Pour chaque conditionnement de 90 comprimés l'INAMI fera un bénéfice de 7.52€ à 7.55€ par mois de traitement (selon la dose administrée). *Il faut mentionner ici que l'autre spécialité à base d'une combinaison de perindopril et indapamide, Coversyl Plus, offre uniquement un conditionnement de 30 capsules.*

Sur les conditionnements de 30 comprimés, l'impact budgétaire sera neutre, vu le fait que le nouveau prix est identique au prix du Preterax/Bi-Preterax.

4. Conclusion générale

La nouvelle formulation de perindopril sous forme de sel d'arginine est bio-équivalente avec l'ancienne formulation (sous forme de sel de tert-butylamine), qu'elle remplacera.

La nouvelle formulation de Preterax a une plus grande stabilité, c'est-à-dire une augmentation de la durée de conservation de perindopril, ce qui est surtout un avantage pour les pays où le stockage et la distribution subissent des conditions plus extrêmes qu'en Belgique.

En ce qui concerne l'évaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité, il n'y a pas d'autres éléments d'évaluation que les résultats d'une étude de bioéquivalence auprès de sujets sains après une prise unique du médicament.

Par la même occasion, la firme introduit une demande de remboursement pour des grands conditionnements afin d'améliorer l'adhérence au traitement, facteur clé dans le traitement de l'hypertension.

- Valeur thérapeutique (déterminée sur base des points 3.3.1 et 3.3.2)

Efficacité/Utilité

Le sel d'arginine de Perindopril dans ces deux spécialités est plus stable dans des conditions humides et chaudes que celui de *tert*-butylamine.

Effets indésirables

L'administration du perindopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'indapamide ; 2% des patients traités par la combinaison perindopril/indapamide 2,5mg/0,625mg ont présenté une hypokaliémie.

Applicabilité

L'applicabilité du Perindopril sous forme de sel d'arginine (2,5 - 5 mg) est identique à celle du perindopril-*tert*-butylamine (2 – 4mg mg).

Confort d'utilisation

Le confort d'utilisation du Perindopril arginine est identique à celui du perindopril-*tert*-butylamine.

- Budget

L'impact budgétaire du remboursement du Preterax sous cette nouvelle forme sera favorable pour le budget de l'INAMI suite aux éléments suivants :

- coût pour l'INAMI inchangé pour la nouvelle forme à 30 comprimés avec amélioration de la stabilité et prolongation de la durée de conservation;
- coût diminué pour l'INAMI suite à la commercialisation des grands conditionnements, permettant de couvrir trois mois de traitement avec une seule prescription, d'où une observance facilitée pour le traitement antihypertensif.

Le remboursement de Preterax 2,5mg/0,625mg et Preterax 5mg/1,25mg en présentation de 30 et de 90 comprimés permet à l'INAMI de réaliser une économie à partir de la première année de sa commercialisation, *si l'association des deux médicaments est vraiment nécessaire (voir les directives européennes, ci-dessus)*

5. Références étayant l'évaluation

[1] Notice scientifique de Preterax Servier Benelux.

*[2] Supplément au « Folia Pharmacotherapeutica » numéro 11 – Novembre 2001 : Réunion de consensus 26 octobre 1999 – La place des médicaments dans le traitement de l'hypertension.

[3] Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. J Hypertens, 1999, 17 :151-185.

[4] The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health, November 1997.

[5] Rorive G. Hypertension 2000 Des directives à la médecine basée sur des évidences scientifiques. Rev Med Liege 2000 ;55 :4 :265-270.

*[6] Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of Cardiology : W.J. Remme and K. Swedberg. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal (2001);22 :1527-1560.

[7] Fagard R H et al. J. of Hypertension 2002

[8] Eur Heart J, Vol 22, issue 17, September 2001

[9] Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. Lancet 1997 ; 349 : 454-7.

[10] Telejko E., Current Medical Research and Opinions 23(5),2007,953-960.

[11] Mourad et al, J Hypertens 2004 ; 22 :2379-2386

[12] 2007 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).J Hypertens 2007; 25:1105-1187.

[13] Mogensen et al, Hypertension, 41 :1063-1071, 2003

[14] Asmar RG et al, Hypertension 2001 ; 38 : 922-926

[15] De Luca et al., Am. J of Hypertension 17 :660-667,2004

[16] Patel et al, The Lancet, Vol 370, 829-840, 2007

[17] Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):443-51.

*[18] Tavakoli M, Pumford N, Woodward M, Doney A, Chalmers J, Macmahon S, Macwalter R. An economic evaluation of a perindopril-based blood pressure lowering regimen for patients who have suffered a cerebrovascular event. Eur J Health Econ. 2008 Apr 30.

*** Références portant un astérisque ne viennent pas de la firme demandeur**

6. Questions à la firme (facultatif)

<p>Ce rapport a été rédigé conformément aux Procédures internes de qualité; la seconde lecture par un expert interne indépendant au dossier a été d'application pour ce rapport.</p>
--