



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

PERINDOPRIL ARGININE ET AMLODIPINE

(Viacoram — Servier Canada inc.)

Indication : l'hypertension essentielle légère ou modérée

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser l'association médicamenteuse de perindopril arginine et d'amlodipine dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée lorsque le traitement combiné est indiqué, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- Rembourser le médicament selon les mêmes modalités que les associations médicamenteuses réunissant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et un inhibiteur calcique (IC) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et un IC.
- Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du traitement par l'association perindopril arginine/amlodipine ne devrait pas dépasser celui de l'association ARA/IC ou IECA/IC la moins chère.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) — l'un de phase II (CL2-005; N = 1 581), l'autre de phase III (PATH; N = 837) — démontrent que l'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine produit une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) statistiquement plus grande que ne le font individuellement les médicaments perindopril arginine et amlodipine. Un ECR de phase III (CL3-018; N = 1 774) démontre que la réduction de la PAS et de la PAD est statistiquement plus grande avec une stratégie thérapeutique progressive faisant appel à l'association perindopril arginine/amlodipine qu'avec une stratégie progressive faisant intervenir valsartan/amlodipine.
2. Rien de probant n'indique que l'association perindopril arginine/amlodipine présente des avantages par rapport aux associations médicamenteuses ARA/IC ou IECA/IC qui justifieraient une majoration de prix.
3. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS évalue que l'association perindopril arginine/amlodipine au prix indiqué par le fabricant (347 \$ à 420 \$ par patient par an) coûte plus cher que le perindopril erbumine (238 \$ à 413 \$ par patient par an) et l'amlodipine (50 \$ à 131 \$ par an) en monothérapie et qu'elle est en général

Programme commun d'évaluation des médicaments

moins coûteuse que le traitement combiné (médicaments distincts utilisés ensemble) de perindopril erbumine et d'amlodipine (289 \$ à 544 \$ par patient par an) selon les prix sur le marché. En général, lorsque le traitement combiné est indiqué, l'association perindopril arginine/amlodipine coûte moins cher que d'autres associations médicamenteuses ou traitements combinés, à l'exception des traitements combinés IECA/diurétique, ARA/diurétique et ARA/IC (telmisartan/amlodipine).

À souligner :

1. Le CCEM fait remarquer que le patient pour qui le traitement combiné est indiqué selon le Guide de pratique clinique 2016 d'Hypertension Canada sur la prise en charge de l'hypertension artérielle est celui dont la PAS est ≥ 20 mm Hg ou la PAD est ≥ 10 mm Hg aux valeurs cibles.

Contexte :

L'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine est indiquée dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée lorsque le traitement combiné est approprié. Elle est indiquée dans le traitement de première intention de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Il n'est pas recommandé de passer des médicaments individuels offerts sur le marché (perindopril sous forme de sel d'erbumine ou d'arginine et amlodipine) à l'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine. Le médicament est offert en trois teneurs au Canada : 3,5 mg/2,5 mg, 7 mg/5 mg et 14 mg/10 mg.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'association perindopril arginine/amlodipine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Observations de patients :

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de patients sur ce médicament.

Essais cliniques

Les preuves examinées dans le cadre de la revue systématique proviennent principalement de trois ECR. L'étude CL2-005 (N = 1 581) est un essai clinique de phase II qui répartit de manière aléatoire ses participants européens dans six groupes d'intervention : l'association médicamenteuse perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg, le perindopril arginine à la dose de 3,5 mg (pas d'usage autorisé au Canada), l'amlodipine à la dose de 2,5 mg, le perindopril arginine à la dose de 5 mg, l'amlodipine à la dose de 5 mg et le placebo. L'étude PATH (N = 837) est un essai clinique de phase III où les participants états-uniens sont répartis de manière aléatoire dans trois groupes d'intervention : l'association médicamenteuse perindopril arginine 14 mg/bésylate d'amlodipine 10 mg, le perindopril erbumine à la dose de 16 mg et le bésylate d'amlodipine à la dose de 10 mg. L'étude CL3-018 (N = 1 774) est un essai clinique de phase III dont les participants proviennent de 18 pays, notamment le Canada; ils sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes à la stratégie antihypertensive distincte : dans l'un, le traitement initial est l'association perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg, dans l'autre, le traitement initial est le valsartan à raison de 80 mg. La progression dans le premier va comme suit : perindopril arginine 7 mg/amlodipine 5 mg, perindopril

arginine 14 mg/amlodipine 10 mg et perindopril arginine 14 mg/amlodipine 10 mg avec indapamide à 1,5 mg à libération prolongée.

Les participants des trois essais cliniques, atteints d'hypertension, sont âgés de 18 ans ou plus. Pour environ 80 % des participants des études CL2-005 et CL3-018, l'hypertension est de stade II — PAS allant de 160 mm Hg à 179 mm Hg et PAD allant de 100 mm Hg à 109 mm Hg. Pour [REDACTED] des participants de l'étude PATH, l'hypertension est de stade I — PAS de 140 mm [REDACTED] des participants, l'hypertension est de stade III — PAS \geq 180 mm Hg ou PAD \geq 110 mm Hg. Les trois essais cliniques ont exclu les hypertendus atteints d'affections concomitantes comme une maladie vasculaire cérébrale, une maladie cardiaque, une hépatopathie ou une insuffisance rénale. Les études CL2-005 et CL3-018 ont exclu également les participants à l'indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$, et l'étude CL2-005 a exclu en outre les hypertendus atteints de diabète de type 1 ou 2.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique :

- La variation de la pression artérielle (PAS et PAD).
- La morbidité liée à l'hypertension :
 - la maladie cardiovasculaire : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, angine;
 - la maladie cérébrovasculaire : accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire;
 - autres lésions organiques : rétinopathie hypertensive, insuffisance rénale chronique.
- La qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- L'adhésion thérapeutique.
- La mortalité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables (hypotension, œdème périphérique, toux, hyperkaliémie et atteinte rénale aiguë).

Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la variation de la PAD en position couchée au dernier moment d'évaluation dans la période de traitement de six semaines, par rapport à la valeur initiale, dans l'étude CL2-005; la variation de la PAD de creux (environ 24 heures après la dernière dose) en position assise le jour 42 dans l'étude PATH; la variation de la PAS en position couchée au dernier moment d'évaluation le troisième mois, par rapport à la valeur initiale, dans l'étude CL3-018.

Efficacité

Dans l'étude CL2-005, au dernier moment d'évaluation dans la période de traitement de six semaines, la baisse moyenne de la PAD (principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité) et de la PAS en position couchée est statistiquement plus grande avec l'association médicamenteuse perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg qu'avec les comparateurs que voici (estimation pour la PAD [intervalle de confiance (IC) à 95 %]/estimation pour la PAS [IC à 95 %]) :

- placebo : -4,1 (-5,6 à -2,6)/-7,2 (-9,6 à -4,8);
- perindopril arginine 3,5 mg : -3,6 (-5,1 à -2,2)/-5,0 (-7,4 à -2,7);
- amlodipine 2,5 mg : -3,0 (-4,5 à -1,5)/-5,2 (-7,5 à -2,9).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Du point de vue de la diminution moyenne de la PAD et de la PAS en position couchée, l'association perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg est statistiquement non inférieure aux comparateurs que voici (estimation pour la PAD [IC à 95 %]/estimation pour la PAS [IC à 95 %]) :

- perindopril arginine 5 mg : -2,6 (-4,1 à -1,1)/-2,8 (-5,1 à -0,5);
- amlodipine 5 mg : -0,8 (-2,3 à 0,7)/-0,3 (-2,6 à 2,1).

De plus, le pourcentage de participants dont la pression artérielle (PA) se normalise (PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg) ou de participants considérés comme répondant au traitement (PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg ou baisse de la PAS initiale \geq 20 mm Hg ou baisse de la PAD initiale \geq 10 mm Hg) est statistiquement plus grand dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg (normalisation de la PA chez 43,5 % des patients; réponse thérapeutique chez ■■■■ des patients) que dans le groupe du placebo (normalisation de la PA chez 26,6 % des patients, $P < 0,001$; réponse thérapeutique chez ■■■■ des patients, ■■■■). Le pourcentage de participants dont la PA se normalise ou de participants considérés comme répondant au traitement est plus grand dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg que dans le groupe du perindopril arginine 5 mg (normalisation pour 33,3 %; réponse thérapeutique pour ■■■■) et dans le groupe de l'amlodipine 5 mg (normalisation pour 37,9 %; réponse thérapeutique pour ■■■■).

Dans l'étude PATH, la diminution moyenne de la PAD (principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité) et de la PAS en position assise le jour 42 est statistiquement plus grande avec l'association médicamenteuse perindopril arginine 14 mg/amlodipine 10 mg qu'avec les traitements que voici (différence moyenne par les moindres carrés [MC] [IC à 95 %] pour la PAD/différence moyenne MC [IC à 95 %] pour la PAS) :

- perindopril erbumine 16 mg : -6,3 (-7,7 à -4,9)/-10,1 (-12,6 à -7,6);
- amlodipine 10 mg : -2,5 (-3,9 à -1,1)/-3,9 (-6,4 à -1,5).

De plus, le pourcentage de participants qui répondent au traitement (PA < 140/90 mm Hg ou < 130/80 mm Hg si le patient est diabétique) est statistiquement plus grand dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine 14 mg/amlodipine 10 mg (51,6 %) que dans le groupe du perindopril erbumine 16 mg (27,1 %) et le groupe de l'amlodipine 10 mg (37,5 %) ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons).

Dans l'étude CL3-018, la baisse moyenne de la PAD et de la PAS (principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité) en position couchée au dernier moment d'évaluation dans la première période de traitement de trois mois est statistiquement plus grande chez les participants répartis de manière aléatoire dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine que chez les participants répartis dans le groupe valsartan/amlodipine : estimation pour la PAD (IC à 95 %) de -1,5 (-2,2 à -0,7) et pour la PAS de -2,0 (-3,2 à -0,9). Les résultats au cours de la période de traitement entière de six mois et à chacune des consultations sont du même ordre. Le pourcentage de participants dont la PA est maîtrisée (PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg) et le pourcentage de participants qui répondent au traitement (maîtrise de la PA ou baisse de la PAS \geq 20 mm Hg ou de la PAD \geq 10 mm Hg) sont statistiquement plus grands dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine (maîtrise de la PA pour 56,4 %; réponse

Programme commun d'évaluation des médicaments

thérapeutique pour [REDACTED]) que dans le groupe valsartan/amlodipine (maîtrise de la PA pour 49,0 %, $P = 0,002$; réponse thérapeutique pour [REDACTED], [REDACTED]). Les résultats au cours de la période de traitement entière de six mois et à chacune des consultations sont semblables.

Aucun des essais cliniques n'évalue l'effet des traitements sur la morbidité liée à l'hypertension, sur la qualité de vie liée à la santé ou sur l'observance thérapeutique en tant que paramètres de l'efficacité.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Toutes études confondues, au bas mot 15 % des participants de chaque étude subissent un incident indésirable apparu au traitement. Le pourcentage est plus grand dans l'étude PATH (période de traitement de six semaines) que dans l'étude CL2-005 (huit semaines) et dans l'étude CL3-018 (six mois). L'incident indésirable apparu au traitement le plus fréquent dans les études CL2-005 et PATH est l'œdème périphérique, de fréquence accrue à une dose élevée de l'association perindopril arginine/amlodipine, et plus fréquent en général avec l'amlodipine seule (5 mg dans l'étude CL2-005 et 10 mg dans l'étude PATH) qu'avec les autres traitements y compris l'association médicamenteuse perindopril arginine/amlodipine. La céphalée, de fréquence semblable dans tous les groupes d'intervention, et la toux, plus fréquente dans le groupe de l'association médicamenteuse perindopril arginine 14 mg/amlodipine 10 mg (3,2 %) et dans le groupe du perindopril erbumine 16 mg (2,9 %) que dans le groupe de l'amlodipine 10 mg (0,7 %) de l'étude PATH, sont d'autres incidents indésirables courants apparus au traitement dans les études CL2-005 et PATH. Dans l'étude CL2-005, l'hyperkaliémie est sensiblement de même fréquence dans les groupes de l'association médicamenteuse perindopril arginine 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg et de l'amlodipine 2,5 mg (2,4 % contre 2,2 %), mais plus fréquente que dans les autres groupes d'intervention. Dans l'étude CL3-018, à chacune des étapes de la stratégie thérapeutique progressive, il n'y a pas apparemment de différence entre les deux groupes d'intervention quant au pourcentage de patients qui subissent un incident indésirable apparu au traitement, quoique ce pourcentage soit plus grand aux étapes trois et quatre (environ 25 %) qu'aux deux premières étapes (environ 18 %). Selon les résultats de la phase de prolongation à long terme en mode ouvert de l'étude CL3-018, les incidents indésirables apparus au traitement pendant l'entière période à l'étude de 14 mois sont plus fréquents que ceux observés durant la période de traitement initiale à double insu de 6 mois. Les incidents indésirables graves sont rares dans les trois essais cliniques (moins de 1 % dans les études CL2-005 et PATH; moins de 1,5 % dans chacun des groupes à chacune des étapes de l'étude CL3-018); il en va de même des décès (un dans l'étude CL2-005 et deux dans l'étude CL3-018).

Cout et rentabilité

Au prix indiqué par le fabricant, le traitement par perindopril arginine/amlodipine (3,5 mg/2,5 mg, 7 mg/5 mg et 14 mg/10 mg) revient à un cout journalier allant de 0,95 \$ à 1,15 \$ par patient et à un cout annuel allant de 347 \$ à 420 \$.

La comparaison de couts du fabricant oppose l'association perindopril arginine/amlodipine principalement aux médicaments individuels en monothérapie (perindopril erbumine [Coversyl] et amlodipine), aux médicaments individuels utilisés dans le cadre d'un traitement combiné (perindopril erbumine plus amlodipine) et à l'autre association médicamenteuse renfermant du perindopril (perindopril erbumine/indapamide [Coversyl Plus]) dans le traitement de

l'hypertension légère ou modérée. Sur la foi d'ECR parrainés par lui, le fabricant postule que perindopril/amlodipine et ces principaux comparateurs sont de même efficacité et innocuité.

Pour le PCEM, les aspects que voici de l'analyse du fabricant en limitent la portée :

- Pour ce qui est d'autres antihypertenseurs qui ne figurent pas parmi les traitements de référence comparateurs dans les essais cliniques, mais qui sont des comparateurs pertinents de l'association perindopril arginine/amlodipine, aucune preuve, directe ou indirecte, ne vient appuyer la prétention d'efficacité semblable. En l'absence de cette information, seuls les couts peuvent être pris en considération, ce qui n'est probablement pas suffisant pour justifier une majoration de prix.
- Le fabricant a calculé le cout annuel moyen des traitements d'après la moyenne pondérée des diverses doses. Rien n'indique avec certitude que cela sera représentatif de l'usage de l'association perindopril arginine/amlodipine dans la pratique clinique. L'écart de couts mentionné par le fabricant ne sera réel que si l'association perindopril arginine/amlodipine est utilisée en pratique clinique et remplace les comparateurs en place dans la mesure postulée par lui.

Au prix indiqué par le fabricant, l'association perindopril arginine/amlodipine (347 \$ à 420 \$ par patient par an) est plus couteuse que le perindopril erbumine (238 \$ à 413 \$ par patient par an) et que l'amlodipine (50 \$ à 131 \$ par patient par an) en monothérapie. Elle est comparable à l'association médicamenteuse perindopril/indapamide (309 \$ à 417 \$ par patient par an) et elle coute moins cher en général que le traitement combiné réunissant le perindopril erbumine et l'amlodipine (289 \$ à 544 \$ par patient par an) selon les prix sur le marché.

Par rapport aux comparateurs secondaires, l'association perindopril arginine/amlodipine revient plus chère en général que les IECA, les ARA et les IC utilisés seuls (monothérapie) (25 \$ à 543 \$ par patient par an). Elle est moins couteuse que l'autre association IECA/IC (vérapamil/trandolapril; 629 \$ à 698 \$ par an), mais plus couteuse que l'association ARA/IC (telmisartan/amlodipine; 256 \$ par an). En général, elle revient moins chère que le traitement combiné réunissant un IC et une IECA (160 \$ à 887 \$ par patient par an), un IC et un ARA (208 \$ à 953 \$ par patient par an) ou un IC et un bêtabloquant (131 \$ à 872 \$ par patient par an); toutefois, l'écart de cout varie considérablement selon la combinaison. Enfin, elle coute plus cher que les associations médicamenteuses renfermant un diurétique (IECA/diurétique : 76 \$ à 392 \$ par patient par an; ARA/diurétique : 103 \$ à 420 \$ par patient par an).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.