Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

VIACORAM[MC] – Hypertension essentielle légère à modérée

MARS 2017

Marque de commerce : Viacoram
Dénomination commune : perindopril arginine/amlodipine (bésylate d')
Fabricant : Servier
Forme : Comprimé
Teneurs : 3,5 mg - 2,5 mg, 7 mg – 5 mg, 14 mg - 10 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Viacoram[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Viacoram[MC] est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé le perindopril arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et l'amlodipine, un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines. Il est indiqué « pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association convient ». De plus, la teneur de 3,5 mg - 2,5 mg est spécifiquement indiquée « comme traitement initial chez les patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée ». Notons qu'il n'est pas recommandé de passer du perindopril arginine, du perindopril erbumine ou de l'amlodipine à cette association. Actuellement, différentes teneurs de perindopril erbumine (Coversyl[MC]) ainsi que d'amlodipine (Norvasc[MC] et versions génériques) sont inscrites aux listes des médicaments. Le perindopril arginine seul n'est pas commercialisé au Canada. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Viacoram[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, les publications de Laurent (2015), Elliott (2015) et Mancia (2014) ont été considérées.

L'étude de Laurent est un essai de phase II multicentrique à répartition aléatoire réalisée à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives entre la dose de départ de Viacoram[MC] et différents dosages de ses monocomposantes ou un placebo. Une analyse de supériorité est utilisée lorsque l'association est comparée à ses monocomposantes ou au placebo, tandis qu'une analyse de non-infériorité l'est pour la comparaison contre ses monocomposantes aux doses initiales recommandées. L'essai a été réalisé chez 1 581 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée sans complication et sa durée est de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

8 semaines. Les patients étaient âgés de 18 à 79 ans, présentaient des valeurs de pression artérielle systolique (PAS) et de pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieure à 150 mm de Hg/95 mm de Hg mais inférieure à 180 mm de Hg/110 mm de Hg. Étaient exclus, notamment, les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m^2, ceux avec des antécédents de maladies cardiaques ischémiques, d'insuffisance cardiaque, de troubles rénaux ou de diabète de type 1 ou de type 2. À la suite d'une période de préinclusion de 2 à 3 semaines où les sujets recevaient un placebo, ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir une fois par jour l'un des 6 traitements suivants :

- 3,5 mg - 2,5 mg de Viacoram^{MC},
- 3,5 mg de perindopril arginine,
- 2,5 mg d'amlodipine,
- 5 mg de perindopril arginine,
- 5 mg d'amlodipine,
- un placebo.

Le paramètre d'évaluation principal est la différence de PAD entre la valeur obtenue à 8 semaines et la valeur initiale. Les critères de supériorité clinique entre Viacoram^{MC} et ses monocomposantes aux mêmes doses ainsi que le placebo sont définis par une différence entre eux de 2 mm de Hg pour la PAD et 3 mm de Hg pour la PAS. Les limites cliniques de non-infériorité pour la PAD et la PAS sont les mêmes pour la comparaison contre ses monocomposantes à doses recommandées pour le traitement initial de l'hypertension artérielle (HTA). Les principaux résultats selon l'analyse sur la population en intention de traitement sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats à 8 semaines de l'étude de Laurent (2015)

ANALYSE DE SUPÉRIORITÉ				
Paramètre d'évaluation	Viacoram[MC] 3,5 mg - 2,5 mg (n = 248)	Placebo[a] (n = 250)	Amlodipine 2,5 mg (n = 274)	Perindopril arginine 3,5 mg (n = 273)
Variation PAD[a] Différence[b] Valeur p	-13,6 mm de Hg s.o.	-9,3 mm de Hg -4,12 mm de Hg p<0,001	-10,3 mm de Hg -2,97 mm de Hg p<0,001	-9,7 mm de Hg -3,64 mm de Hg p<0,001
Variation PAS[a] Différence[b] Valeur p	-22,0 mm de Hg s.o.	-14,2 mm de Hg - 7,22 mm de Hg p<0,001	-16,0 mm de Hg -5,20 mm de Hg p<0,001	-16,3 mm de Hg -5,01 mm de Hg p<0,001

ANALYSE DE NON-INFÉRIORITÉ			
Paramètre d'évaluation	Viacoram[MC] 3,5 mg - 2,5 mg (n = 248)	Amlodipine 5 mg (n = 264)	Perindopril arginine 5 mg (n = 272)
Variation PAD[a] Différence[b] Valeur p	-13,6 mm de Hg s.o.	-12,6 mm de Hg -0,76 mm de Hg p<0,001	-10,5 mm de Hg -2,59 mm de Hg p<0,001
Variation PAS[a] Différence[b] Valeur p	-22,0 mm de Hg s.o.	-21,8 mm de Hg -0,29 mm de Hg p=0,003	-18,2 mm de Hg -2,78 mm de Hg p<0,001
% de répondeurs[c] Valeur p	43,5 %	37,9 % p=0,202	33,3 % p=0,018

PAD : pression artérielle diastolique, PAS : pression artérielle systolique

a Variation moyenne par rapport à la valeur de base

b Différence estimative entre les variations par rapport à la valeur initiale des pressions artérielles moyennes (Viacoram[MC] moins le traitement comparateur)

c Patients ayant atteint la cible de pression artérielle inférieure à 140 mm de Hg /90 mm de Hg

s.o. sans objet

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, elle inclut un nombre suffisant de patients, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Le choix du paramètre principal est pertinent, car la mesure de la pression artérielle constitue le principal élément de suivi des patients hypertendus.
- La réalisation de comparaisons multiples dans le cadre de l'objectif d'évaluation principal peut accroître l'erreur de type I (alpha), ce qui entraine un risque plus important de tirer une conclusion erronée.
- Bien que le niveau de preuve de cette étude soit jugé acceptable, elle comporte plusieurs limites qui compromettent sa validité externe et la portée clinique des résultats. Ces limites sont principalement les suivantes :
  - L'exclusion de patients potentiellement à haut risque, notamment ceux avec certaines comorbidités ou certains antécédents, ne permet pas de généraliser les résultats à cette population.
  - Le nombre de patients de 65 ans ou plus est faible, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats à cette population. D'ailleurs, l'usage de Viacoram[MC] n'est pas recommandé chez ces derniers selon la monographie du produit.
  - Le perindopril arginine n'est pas un comparateur adéquat puisque ce dernier n'est pas disponible au Canada et que l'INESSS n'a jamais procédé à l'évaluation de sa valeur thérapeutique. Ainsi, l'appréciation de l'efficacité différentielle de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

par rapport à ce sel de perindopril est limitée.

- La teneur de 2,5 mg d'amlodipine n'est pas un traitement comparateur optimal, car cette dose n'est généralement pas recommandée en traitement initial de l'HTA.
- Une comparaison contre une bithérapie aurait été souhaitable afin de pouvoir apprécier l'efficacité comparative de Viacoram[MC].

Les résultats montrent que Viacoram[MC], à la dose de 3,5 mg - 2,5 mg, est supérieure à un placebo et aux mêmes doses de ses composantes individuelles pour abaisser la pression artérielle, après 8 semaines. De plus, elle est non inférieure à ses monocomposantes aux doses initiales approuvées pour le traitement de l'HTA, sur le même paramètre d'évaluation. Ces résultats ont cependant une portée clinique limitée en raison de la faible validité externe de l'étude. Ainsi, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'analyse de supériorité de l'association par rapport à ses monocomposantes utilisées à la même dose puisque ces dernières ne sont pas des comparateurs optimaux. Il en est de même pour l'analyse de non-infériorité entre Viacoram[MC] et le perindopril arginine. Les seuls constats pouvant être tirés sont que Viacoram[MC], à la dose de 3,5 mg - 2,5 mg, présente une efficacité supérieure à celle d'un placebo et qu'elle est non inférieure à l'amlodipine utilisée à une dose de 5 mg pour abaisser la PAD et la PAS. L'INESSS est d'avis que ces constats ne sont pas suffisants pour soutenir l'utilisation de cette thérapie comme traitement initial chez les patients présentant une HTA légère à modérée.

La publication d'Elliott est une étude à répartition aléatoire réalisée à double insu et contrôlée par traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Viacoram[MC] à celles du perindopril erbumine et de l'amlodipine, tous deux administrés en monothérapie. Elle a été réalisée chez 837 adultes atteints d'hypertension artérielle et sa durée est de 42 jours. Ceux-ci étaient âgés de 18 à 75 ans et avaient une PAD comprise entre 95 mm de Hg et 115 mm de Hg et une PAS inférieure à 180 mm de Hg. Étaient exclus, notamment, les patients avec une PAS supérieure ou égale à 180 mm de Hg , ceux avec des antécédents de maladies cardiaques ischémiques, d'insuffisance cardiaque ou avec une maladie rénale de stade 3 ou plus. À la suite d'une période de pré-inclusion de 2 à 3 semaines où les patients étaient sevrés de leur traitement antihypertenseur, les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit Viacoram[MC] à une dose de 14 mg - 10 mg, le perindopril erbumine à une dose de 16 mg ou l'amlodipine à une dose de 10 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la différence entre la valeur de PAD obtenue au jour 42 par rapport à la valeur initiale.

Les résultats montrent que Viacoram[MC] à la teneur de 14 mg - 10 mg procure une baisse supérieure de la pression artérielle, comparativement au perindopril erbumine 16 mg et à l'amlodipine 10 mg après 42 jours.

Quoique le niveau de preuve de cette étude soit jugé acceptable, ces résultats ne peuvent être retenus puisqu'ils ne sont pas transposables au contexte clinique québécois. En effet, conformément à la monographie, la teneur de 14 mg - 10 mg de Viacoram[MC] est recommandée après une augmentation graduelle des doses, si les cibles de pression artérielle ne sont pas atteintes. Il en est de même pour la dose de 10 mg d'amlodipine. Quant à la teneur de 16 mg de perindopril erbumine, elle n'est pas recommandée selon la monographie du produit pour le traitement de l'HTA puisqu'aucune baisse supplémentaire de la pression artérielle n'a été observée à des doses supérieures à 8 mg. Par conséquent, cette étude ne reflète pas l'utilisation qui serait faite de Viacoram[MC] à cette teneur au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La publication de Mancia est une étude à répartition aléatoire réalisée à double insu et contrôlée par traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux stratégies de traitement de l'hypertension artérielle qui comprenaient soit du Viacoram[MC] soit du valsartan. À la suite d'une période de préinclusion de 2 à 4 semaines, les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir Viacoram[MC] ou valsartan, à des doses initiales de 3,5 mg -2,5 mg et 80 mg, respectivement. Par la suite, la thérapie des patients était réévaluée mensuellement pendant 3 mois. Si les cibles préétablies de pressions artérielles n'étaient pas atteintes, les doses étaient augmentées ou un médicament était ajouté selon des stratégies de traitement prédéfinies.

Cette étude comporte d'importantes limites qui ne permettent pas la transposition de ses résultats au contexte clinique québécois :

- Les deux stratégies sont difficilement comparables puisque celle employée avec Viacoram[MC] comprend une trithérapie au troisième palier, alors que la stratégie comparative se limite à une bithérapie. De plus, à un même palier, les doses d'amlodipine employées ne sont pas les mêmes dans les deux stratégies. Viacoram[MC] pourrait être favorisé par ces deux éléments.
- Bien que le valsartan et l'amlodipine soient disponibles au Canada, l'association à doses fixes utilisée dans l'étude qui combinait ses deux molécules n'est pas commercialisée au Canada et l'INESSS n'a jamais procédé à l'évaluation de sa valeur thérapeutique. Par conséquent, l'appréciation de l'efficacité comparative de ces deux associations est difficilement appréciable.

Innocuité

Le profil d'innocuité de Viacoram[MC] est en concordance avec le profil attendu des molécules présentes dans celle-ci. De fait, l'incidence d'effets indésirables est comparable entre les groupes, de même que la proportion d'abandons dus à des effets indésirables, dans les études retenues. Les effets indésirables les plus fréquents sont la toux, l'œdème périphérique et la nasopharyngite. L'incidence d'œdème périphérique augmente lorsque la dose d'amlodipine employée est plus élevée. De fait, cet effet indésirable est moins fréquent chez les patients recevant Viacoram[MC] comparativement à amlodipine 5 mg (Laurent, 2015). De l'avis d'experts, cette dernière observation est attendue puisque l'utilisation d'un IECA en combinaison avec un antagoniste du calcium diminue la survenue de cet effet.

Besoin de santé

Le traitement de l'hypertension artérielle repose sur l'atteinte de pressions cibles qui sont déterminées, entre autres, en fonction de la présence ou non de diabète. Une monothérapie par un diurétique thiazidique, un bêta-bloquant, un IECA, un antagoniste du calcium ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine (ARA) constitue, selon les lignes directrices du Programme éducatif canadien en hypertension (PECH), le traitement de première intention de l'hypertension artérielle diastolique, systolique ou l'association des deux. Le choix du traitement antihypertenseur doit être adapté au patient afin d'optimiser l'efficacité et l'observance, tout en minimisant les effets indésirables. Si la monothérapie ne permet pas d'atteindre les cibles, un ou des antihypertenseurs peuvent être ajoutés, préférablement de mécanismes d'action différents et complémentaires. Par ailleurs, un traitement avec une association de médicaments pourrait être envisagé en traitement initial si la PAS/PAD est supérieure de 20 mm de Hg / 10 mm de Hg de la cible. Cette recommandation repose cependant sur l'expérience clinique

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

qui indique que l'efficacité d'une monothérapie est limitée à une réduction de la pression inférieure à 20 mm de Hg /10 mm de Hg (PECH).

Plusieurs antihypertenseurs, y compris des traitements d'association, sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments. Viacoram[MC] est le premier traitement d'association à doses fixes combinant un IECA et un antagoniste du calcium à être commercialisé au Canada. Toutefois, le positionnement d'une bithérapie en traitement initial de l'hypertension légère à modérée n'est pas clairement établi par les sociétés savantes. Ainsi, la place de cette association comme traitement initial par rapport aux antihypertenseurs actuellement disponibles et utilisés en monothérapie demeure incertaine. De plus le manque de données cliniques chez des sujets âgés de 65 ans ou plus limite la population chez qui cette association pourrait être prescrite.

Viacoram[MC] pourrait être une option supplémentaire de traitement chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante avec l'utilisation d'une monothérapie. Toutefois, comme il n'est pas recommandé de passer des agents individuels actuellement sur le marché à Viacoram[MC], la place de cette association chez cette population demeure incertaine. De surcroît, les études évaluées ne permettent pas de juger de son efficacité ou de son innocuité comparativement à une bithérapie telle qu'elle serait utilisée, au Québec, pour la même intention thérapeutique.

Ainsi, les données analysées ne permettent pas de croire que Viacoram[MC] pourrait combler un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que Viacoram[MC] ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Plusieurs limites, dont le choix des comparateurs, réduisent la validité externe des études analysées et rendent les résultats obtenus non transposables au contexte clinique québécois.
- Celles-ci ne soutiennent pas le positionnement de cette association comme traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association convient.
- Viacoram[MC] possède un profil d'innocuité jugé sécuritaire qui correspond au profil attendu en raison de ses composantes.
- Le gain thérapeutique que procure cette association est incertain. D'ailleurs, le positionnement d'une bithérapie pour cette indication n'est pas clairement établi par les sociétés savantes.
- Cette association ne comblerait pas de besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats des études analysées montrent que Viacoram[MC], à la dose de 3,5 mg -

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

2,5 mg, présente une efficacité supérieure à celle d'un placebo et qu'elle est non inférieure à l'amlodipine 5 mg pour abaisser la pression artérielle, après 8 semaines.

- L'association d'un IECA et d'un antagoniste du calcium dans un comprimé est pertinente en raison de la complémentarité de leurs mécanismes d'action.
- Elle possède un profil d'innocuité jugé sécuritaire qui correspond au profil attendu en raison de ses composantes.
- La majorité des patients atteints d'HTA modérée ont des valeurs PAS/PAD qui sont de 20 mm de Hg /10 mm de Hg supérieures aux cibles et pour ceux-ci l'emploi d'une bithérapie comme traitement initial pourrait permettre le contrôle plus rapide de leur maladie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Elliott WJ, Whitmore J, Feldstein JD, et coll.** Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension. J Am Soc Hypertens 2015;9(4):266-74.
- **Laurent S, Parati G, Chazova I, et coll.** Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5mg/amlodipine 2.5mg as a first-step treatment in hypertension. Journal of Hypertension 2015;33(3):653-62.
- **Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et coll.** Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. Canadian Journal of Cardiology 2016;32(5):569-88.
- **Mancia G, Asmar R, Amodeo C, et coll.** Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: Perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. Journal of Hypertension 2015;33(2):401-411.
- **Programme éducatif canadien en hypertension (PECH).** Guide de pratique clinique d'Hypertension Canada de 2016 sur la prise en charge de l'hypertension. Émis en 2016. 46 p. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2017] http://guidelines.hypertension.ca/wp-content/uploads/2016/05/16156-French-CHEP-Full-recs-V4.pdf

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).