



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2011

**RANEXA 375 mg, comprimé à libération prolongée
B/60 (CIP : 394 370-7)**

**RANEXA 500mg, comprimé à libération prolongée
B/60 (CIP: 394 373-6)**

**RANEXA 750 mg, comprimé à libération prolongée
B/60 (CIP : 394 375-9)**

Laboratoires A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL

Ranolazine

Code ATC : C01EB18 (« autres médicaments en cardiologie »)

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 9 juillet 2008

Motif de la demande : Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ranolazine

1.2. Indication

« Ranexa est indiqué en association dans le traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine (angor) stable mal contrôlés ou intolérants aux antiangoreux de première intention (comme les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques). »

1.3. Posologie

« Les patients recevant Ranexa doivent impérativement recevoir la notice du produit, ainsi qu'une «carte d'alerte médicale» : ces documents, accompagnés de la liste de tous leurs traitements, seront à présenter lors de chaque consultation médicale. Ranexa est disponible sous la forme de comprimés à libération prolongée de 375 mg, 500 mg et 750 mg.

Chez l'adulte : la posologie initiale recommandée de Ranexa est de 375 mg deux fois par jour. Après 2-4 semaines, procéder à une titration de dose vers la posologie 500 mg deux fois par jour et, en fonction de la réponse du patient, envisager une nouvelle titration pour atteindre la dose maximale recommandée de 750 mg deux fois par jour (cf. RCP).

En cas d'apparition d'effets secondaires liés au traitement (ex. vertiges, nausées ou vomissements), il peut être envisagé de passer progressivement de 500 mg à 375 mg de Ranexa deux fois par jour. En cas de persistance des symptômes malgré la réduction de la posologie, interrompre le traitement.

Traitement concomitant par inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp) : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez les patients traités par inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex. diltiazem, fluconazole, érythromycine) ou par inhibiteurs de la P-gp (ex. vérapamil, cyclosporine). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (cf. RCP).

Insuffisance rénale : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant rénal léger à modéré (clairance de la créatinine 30–80 ml/min). Ranexa est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf. RCP).

Insuffisance hépatique : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant hépatique léger. Ranexa est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique modéré ou sévère (cf. RCP).

Sujet âgé : une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez le patient âgé. Une augmentation de l'exposition à la ranolazine est possible chez le sujet âgé, en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge. L'incidence des effets indésirables était plus élevée chez le sujet âgé (cf. RCP).

Faible poids corporel : l'incidence des effets indésirables était plus élevée chez les patients à faible poids corporel (≤ 60 kg). Une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez les patients à faible poids corporel (cf. RCP).

Insuffisance cardiaque congestive : une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (NYHA III–IV) (cf. RCP).

Population pédiatrique : l'utilisation de Ranexa n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans suite à un manque de données concernant sa sécurité et son efficacité. Les

comprimés de Ranexa sont à avaler tels quels, sans être croqués, ni écrasés, ni hachés. À prendre au cours ou en dehors des repas. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

C : Système cardiovasculaire
C01 : Médicaments en cardiologie
C01E : Autres médicaments en cardiologie
C01EB : Autres médicaments en cardiologie
C01EB 18 : Ranolazine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Premier médicament de cette classe thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont tous les médicaments indiqués chez les patients ayant une angine de poitrine (angor) stable mal contrôlés ou intolérants aux bêtabloquants et/ou aux antagonistes calciques :

- Dérivés nitrés d'action prolongée : Isosorbide dinitrate (ISOCARD, LANGORAN, ROSORDAN et génériques, isosorbide mononitrate (MONICOR et génériques) trinitrine (LENITRAL, DICOTRINE, DIFUSOR, EPINITRIL, CORDIPATCH, NITRIDERME, NITRONAL, TRIPATCH...)
- Nicorandil : ADANCOR, IKOREL indiqués dans le « Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux »
- Ivabradine : PROCORALAN indiqué dans le « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants (en cas d'intolérance ou contre-indication aux bêtabloquants) »

3. RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis du 9 novembre 2009 - Inscription

SMR :

Le rapport efficacité / effets indésirables de RANEXA est important.

RANEXA est un traitement médicamenteux de deuxième intention, à utiliser chez les patients insuffisamment contrôlés par les médicaments de première intention (bêtabloquants et/ou inhibiteurs calciques) ou intolérants à ceux-ci.

Le service médical rendu par RANEXA dans cette indication est important.

ASMR :

RANEXA doit être réservé aux patients avec angor stable, mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et/ou aux inhibiteurs calciques. Au regard des données disponibles, RANEXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

4.1.1. Rappel des conclusions de l'avis d'inscription rendu par la Commission de la Transparence en date du 4 novembre 2009

« L'efficacité et la tolérance de RANEXA ont été évaluées dans trois études comparatives réalisées chez des patients avec angor stable.

Dans l'étude MARISA, après 4 semaines de traitement, la durée totale de l'exercice (TED) a été significativement améliorée sous RANEXA 500 mg 2x/jour par rapport au placebo : différence de 23,8 secondes [8,2 ; 39,4], $p=0,003$.

Dans l'étude CARISA, après 12 semaines de traitement, chez des patients insuffisamment contrôlés par diltiazem 180 mg/j, aténolol 50 mg/j ou amlodipine 5 mg/j, la durée totale de l'exercice (TED) a été significativement améliorée dans le groupe RANEXA 750 mg 2x/jour + traitements en cours versus le groupe placebo + traitements en cours : différence de 23,7 secondes [2,3 ; 45,1], $p=0,03$. A noter que 43% des patients de l'étude n'étaient pas contrôlés par une dose non optimale d'aténolol (50 mg/j).

Dans l'étude MERLIN, après 12 mois de traitement en association aux traitements standards, aucune différence statistiquement significative en termes d'événements cardiovasculaires (critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les récurrences d'événements ischémiques) n'a été observée entre les deux traitements : 695/3 268 patients (21,3%) dans le groupe RANEXA 1000 mg 2x/j versus 753/3 273 patients (23%) dans le groupe placebo, RR 0,92 [0,83 – 1,02], NS.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux (constipation, dyspepsie, nausées), vertiges, asthénie, maux de tête et angor.

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RANEXA au nicorandil (ADANCOR, IKOREL) ou à l'ivabradine (PROCORALAN) n'est actuellement disponible. »

4.1.2. Nouvelles données cliniques disponibles

A l'appui de sa demande de réévaluation de l'ASMR de RANEXA, le laboratoire MENARINI a présenté les résultats de 3 analyses en sous groupes définis *a posteriori* de l'étude CARISA.

Ces trois sous-groupes de patients concernaient les patients avec :

- une fréquence cardiaque (FC) basse ≤ 60 bpm,
- une PAS ≤ 120 mmHg,
- une l'association d'une FC ≤ 60 bpm et une PAS ≤ 120 mmHg.

La constitution de ces groupes *a posteriori* confère aux résultats un caractère exploratoire nécessitant d'être confirmés par des études spécialement conçues pour évaluer l'efficacité de RANEXA dans ces sous-populations de patients.

En conséquence, la Commission de la transparence ne peut prendre en compte les résultats des ces analyses en sous-groupe définis *a posteriori*.

4.2. Conclusion

Les nouvelles données cliniques versées par les laboratoires MENARINI, qui reposent sur des résultats obtenus dans des sous-groupes de patients de l'étude CARISA définis *a posteriori*, ne permettent pas de modifier l'avis rendu par la Commission de la Transparence en date du 9 novembre 2009.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

L'angor chronique stable constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité / effets indésirables de RANEXA est important.

RANEXA est un traitement à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.

RANEXA est un traitement médicamenteux de deuxième intention, à utiliser chez les patients insuffisamment contrôlés par les médicaments de première intention (bêtabloquants et/ou inhibiteurs calciques) ou intolérants à ceux-ci.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt en termes de santé publique :

L'angor chronique stable est une situation pathologique fréquente et grave. La population susceptible de bénéficier d'un traitement par RANEXA étant limitée aux patients insuffisamment contrôlés ou ayant une contre-indication ou une intolérance aux antiangoreux de première intention (bêtabloquants et/ou antagonistes calciques), son fardeau en termes de santé publique peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des cardiopathies ischémiques est un besoin en santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, GTNDO*).

Compte tenu des résultats des études disponibles (efficacité sur la morbi-mortalité versus placebo non démontrée), il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité pour cette spécialité.

La spécialité RANEXA ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RANEXA.

Le service médical rendu par RANEXA dans cette indication reste important.

5.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

RANEXA doit être réservé aux patients avec angor stable, mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et/ou aux inhibiteurs calciques.

Au regard des données disponibles, RANEXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie¹, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiquées chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses.

Il fait appel, en première intention, aux bêtabloquants qui réduisent les besoins en oxygène du myocarde par la conjonction d'un effet bradycardisant chronotrope négatif, inotrope négatif et d'une légère diminution de la pression artérielle systolique, et à la revascularisation

¹ Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology, 2006.

par angioplastie et/ou au pontage aorto-coronarien chez les patients qui résistent au traitement médical.

Les antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), les dérivés nitrés retard et le nicorandil peuvent être utilisés seuls ou en association aux bêtabloquants (antagonistes non bradycardisants et dérivés nitrés) et surtout en deuxième intention, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêtabloquants.

L'ivabradine peut être utilisée en tant que traitement de deuxième intention chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants, ainsi qu'une contre-indication aux inhibiteurs calciques bradycardisants.

RANEXA (ranolazine) peut être utilisé chez les patients avec angor stable mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques.

5.4. Population cible

La population cible de RANEXA est représentée par les patients avec angor stable chronique mal contrôlé malgré une prise en charge anti-angoreuse optimale comprenant les traitements médicamenteux recommandés en première intention (bêtabloquants et/ou antagonistes calciques) et inéligibles à la revascularisation coronaire.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- 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 1,5 million de personnes en France,
- environ 27% des patients restent symptomatiques malgré un traitement médicamenteux optimal avec ou sans revascularisation (Etude Courage), dont environ 10% (registres Crussade 2005 ; Lindenauer, 2005 ; Daly, 2005 et avis d'expert) présenteraient une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et/ou aux antagonistes calciques,
- 5 à 10% de ces patients ne seraient pas éligibles à une première ou à une nouvelle revascularisation (Mannheimer 2002).

Sur ces bases, la population cible de RANEXA serait au maximum de 40 000 patients.

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%