

AVIS DE LA COMMISSION

2 février 2005

TRIATECKIT, comprimé sécable
Boîtes de 30 (CIP : 365 059-5)

Laboratoires AVENTIS

ramipril

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 28 juillet 2004

Motif de la demande :
inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ramipril

1.2. Originalité

La spécialité TRIATECKIT combine, dans la même présentation, trois dosages de comprimés de ramipril :

- à 2,5 mg (blister de 14 comprimés jaunes),
- à 5 mg (blister de 14 comprimés roses),
- et à 10 mg (blister de 2 comprimés blancs).

Cette spécialité est destinée à la phase de début du traitement, dans le traitement préventif des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. Dans cette indication, le traitement peut également être débuté, selon le même schéma, en utilisant les spécialités déjà existantes à base de ramipril, dosées à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg par comprimé.

1.3. Indication

Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. Dans cette population, un traitement par ramipril au long cours a significativement amélioré la survie selon l'étude HOPE.

1.4. Posologie

La dose initiale est de 2,5 mg/jour de ramipril en une prise.

Dans tous les cas, si la tolérance tensionnelle le permet, la dose sera augmentée après 2 à 4 semaines à 5 mg par jour en une prise, puis après un nouveau palier de 2 à 4 semaines, à 10 mg par jour en une prise. Cette dose-cible sera poursuivie au long cours.

TRIAATECKIT est adapté uniquement à la mise en route du traitement selon un schéma thérapeutique d'atteinte de la posologie-cible de 10 mg/jour, en 30 jours, sous réserve d'une surveillance appropriée de la tolérance.

Si une augmentation plus progressive de la posologie est nécessaire, il existe des conditionnements plus adaptés.

Cette spécialité ne convient pas au traitement au long cours.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

C : système cardio-vasculaire
C09 : médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C09A : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
C09AA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
C09AA05 : ramipril.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

- ramipril :

TRIA TEC 2,5 mg, comprimé sécable
TRIA TEC 5 mg, comprimé sécable
TRIA TEC 10 mg, comprimé sécable

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans Objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Statines, bêtabloquants et antiagrégants plaquettaires [aspirine, clopidogrel, ticlopidine, aspirine + dipyridamole (ASASANTINE)].

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'intérêt revendiqué pour cette nouvelle présentation de ramipril est qu'elle permettrait d'atteindre, dans un plus grand nombre de cas, la posologie recommandée de 10 mg par jour.

Pour justifier le besoin thérapeutique, le laboratoire présente des données d'utilisation issues de l'Observatoire THALES¹, selon lesquelles, dans cette indication, seul 1 patient sur 4 recevrait la posologie de 10 mg/j de ramipril.

3.1 Rappel sur les données d'efficacité

L'intérêt d'un traitement par ramipril 10 mg/j dans la prévention des événements cardiovasculaires a été montré par l'étude HOPE.

Dans cette étude, les effets à 5 ans du ramipril ont été évalués en comparaison à un placebo chez 9 297 patients à haut risque vasculaire âgés de plus de 55 ans. 4 645 patients ont reçu du ramipril. Le schéma de mise en route du traitement était le suivant : 2,5 mg/j pendant 7 jours, puis 5 mg/j durant 3 semaines, puis 10 mg/j.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, la survenue d'un infarctus du myocarde non fatal et/ou d'un accident vasculaire cérébral non fatal.

Après un suivi moyen de 4,5 ans :

- le pourcentage de patients recevant 10 mg de ramipril par jour a été de 82,9% à 1 an, 74,6% à 2 ans, 70,9% à 3 ans, 62,4% à 4 ans et 65% à la dernière consultation.
- le traitement par ramipril à la dose de 10 mg par jour a permis de réduire le nombre de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et/ou d'infarctus du myocarde. Ce nombre a été de 14% dans le groupe traité par ramipril contre 17,8 % dans le groupe placebo (risque relatif : 0,78 ; 38 événements évités pour 1000 patients traités pendant 4,5 ans.

De plus, la mortalité totale (critère secondaire) a été réduite dans le groupe recevant le ramipril : 10,4 % versus 12,2 % (sous placebo) ; 18 décès évités pour 1 000 patients pendant 4,5 ans.

- les effets indésirables ont été les effets attendus de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Parmi les raisons d'interruption du traitement figuraient la survenue d'une toux (7,3 % versus 1,8 % dans le groupe placebo) et la survenue d'une hypotension ou de vertiges (1,9% sous ramipril contre 1,5% sous placebo : différence des risques : + 0,4% pour le ramipril. On ne dispose pas de données sur la fréquence et la gravité des effets indésirables en fonction de la dose administrée (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg par jour).

Il est à noter qu'une phase de sélection des patients a précédé la randomisation ; n'ont été notamment inclus dans l'étude HOPE que les patients jugés bon

¹ Etude 6368. Observatoire épidémiologique permanent. Thales 2ème semestre 2001.

observants lors d'une phase initiale de traitement par ramipril et chez lesquels aucun effet indésirable majeur n'avait été observé.

3.2. Nouvelles données déposées :

Le laboratoire a déposé une étude de tolérance chez des patients dont le traitement a été débuté selon le schéma prévu par la présentation TRIATECKIT ;

Cette étude non comparative² a été réalisée par le laboratoire pour évaluer la tolérance du ramipril 10 mg/j pendant 1 mois. Le traitement a été débuté à la dose de 2,5 mg/j, puis augmenté par paliers de 14 jours à 5 mg/j, puis 10 mg/j. Les critères d'inclusion ont été ceux de l'étude HOPE. 880 patients sur les 958 inclus ont atteints et sont restés à la dose de 10 mg/j. 7 patients ont dû interrompre leur traitement pour vertiges ou hypotension.

Il est à noter que l'on ne dispose pas de donnée clinique montrant que la spécialité TRIATECKIT permet d'atteindre plus souvent la posologie recommandée de 10 mg/j, y compris dans les pays où ce type de présentation (kit d'initiation de traitement) est déjà disponible (Allemagne, Grande-Bretagne, Suède).

Aucune étude, notamment en termes d'observance et de tolérance, n'a comparé la mise en route du traitement TRIATECKIT (phases de titration de 2 semaines) à celle réalisée avec les conditionnements disponibles selon un schéma de titration non préétabli (2 à 4 semaines entre les phases, si la tolérance du patient l'autorise).

Selon les experts, ce conditionnement pourrait permettre dans certains cas d'atteindre plus souvent la posologie cible de 10 mg/j. Cependant il existe un certain nombre d'incertitudes liées à son utilisation, notamment :

- les schémas posologiques de début de traitement peuvent varier sensiblement d'un patient à l'autre en fonction de la tolérance clinique et biologique du traitement, avec des phases effectives de titration variant de 2 à 6 semaines.
- Il persiste une incertitude sur la capacité d'exercer correctement, dans le cadre de l'organisation du système de soins, la surveillance clinique et biologique nécessaire à ce schéma fixe.

Conclusion

Le kit présenté correspond à une des modalités d'administration du traitement par ramipril, prévue par l'A.M.M.

Une étude ouverte a montré que plus de 90% des patients recevant ramipril selon un schéma d'administration analogue à celui du kit ont atteint la dose cible de 10 mg/j, sans problème de tolérance spécifique. Néanmoins, la question de la transposabilité de ces résultats se pose dans des conditions réelles d'utilisation.

Il n'est pas établi que ce nouveau conditionnement de ramipril en kit puisse permettre d'augmenter le nombre des patients atteignant la posologie cible de 10 mg/j dans cette indication.

² Ning Wu et al. Tolerability of ramipril 10mg/day in high risk cardiovascular Chinese patients. Clin Invest 2002 ; 22 (11) : 771-781.

TRIAECKIT ne permet pas de moduler l'augmentation des doses de 2,5 à 10 mg par jour ; le kit impose un schéma pré-établi d'augmentation des doses de 14 jours. Son utilisation nécessite une surveillance appropriée de la tolérance clinique et biologique du patient. Si une augmentation plus progressive de la posologie est nécessaire, le prescripteur devra donc recourir à des conditionnements plus adaptés.

Dans la mesure où il apparaît que la dose cible de 10 mg/j de ramipril n'est pas actuellement atteinte pour une majorité des patients, dans cette indication, la Commission estime que ce kit pourrait être utile à certains patients en leur permettant d'atteindre cet objectif posologique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Une pathologie artérielle ischémique confirmée chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques) engage le pronostic vital du fait du risque de complications cardiovasculaires.

TRIAECKIT entre dans le cadre d'un traitement préventif ;
Le rapport efficacité/effets indésirables du ramipril est important ;

TRIAECKIT représente une des modalités de prescription du ramipril pour la mise en route du traitement. Il existe une alternative : la prescription des spécialités TRIATEC 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau en termes de santé publique représenté par les patients atteints de pathologie artérielle ischémique confirmée à haut risque de complications cardiovasculaires (notamment les coronariens et les diabétiques) est important.

Le besoin thérapeutique correspondant à cette indication est couvert par les autres thérapeutiques disponibles. L'intérêt potentiel de TRIAECKIT serait de permettre d'atteindre plus fréquemment la dose efficace de 10 mg/j de ramipril, sans risque accru pour les patients. Cependant, au vu des données disponibles, il n'est pas démontré que TRIAECKIT permette d'atteindre cet objectif. Il n'est donc attendu aucun effet spécifique à cette spécialité sur la morbi-mortalité.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité TRIAECKIT.

Le service médical rendu par TRIAECKIT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TRIAECKIT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités TRIATEC 2,5 mg, 5 mg et 10 mg comprimés.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre de la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques) ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée, lorsque la prescription du ramipril est envisagée, la dose cible à atteindre au long cours est de 10 mg/j. Lors de l'instauration du traitement, il n'est pas nécessaire d'atteindre cette dose dans un délai fixé d'un mois. En effet, le bénéfice du traitement par ramipril a été observé dans l'étude HOPE après 2 ans de traitement.

TRIAECKIT pourrait être utile, chez certains patients, pour atteindre cet objectif. Sa prescription impose une surveillance appropriée de la tolérance clinique et biologique. Si une augmentation plus progressive de la posologie est nécessaire, il existe des conditionnements plus adaptés.

TRIAECKIT n'est pas adapté au traitement au long cours.

4.4. Population cible

La population cible de TRIAECKIT est la même que celle de TRIATEC (dans cette indication).

La Commission ne dispose pas d'élément(s) permettant de repérer *a priori* les patients susceptibles de bénéficier d'une prescription de TRIAECKIT.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à 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.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.