



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2009

**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
Liste I

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ranolazine

1.2. Originalité

La ranolazine est un inhibiteur du courant sodique tardif dont le mécanisme d'action est incertain.

1.3. 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). »

1.4. 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. MEDICAMENTS 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 les antagonistes calciques :

- Dérivés nitrés à action prolongée : Isosorbide, trinitrine
- Nicorandil : ADANCOR, IKOREL indiqué 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. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de RANEXA ont été évaluées dans le cadre de 5 études randomisées en double-aveugle :

- deux études en monothérapie :
 - l'étude MARISA (CVT 3031) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de trois doses de RANEXA (500 mg x2/jour, 1000 mg x2/jour et 1500 mg x2/jour) par rapport au placebo en termes de durée totale de l'exercice (n=191).
 - l'étude RAN 080 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RANEXA par rapport à l'aténolol 100 mg/j en termes de délai d'apparition de la douleur angineuse (n=158) ; cette étude de phase II a été réalisée avec RANEXA 400 mg à libération immédiate, galénique différente de la spécialité commercialisée. En conséquence, elle ne sera pas développée dans cet avis.
- trois études en association :
 - l'étude CARISA (CVT 3033) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RANEXA (750 mg x2/jour et 1000 mg x2/jour) en association à l'amlodipine 5 mg/j, l'aténolol 5 mg/j ou le diltiazem 180 mg/j par rapport au placebo en termes de durée totale de l'exercice (n=823).
 - l'étude ERICA (CVT 3037) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RANEXA 1000 mg x2/jour par rapport au placebo en termes de nombre de crise d'angor par semaine (n=565). Dans la mesure où la posologie étudiée dans cette étude a été supérieure à la posologie maximale autorisée par l'AMM (750 mg x2/jour) cette étude ne sera pas développée dans cet avis.
 - l'étude MERLIN (3036) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RANEXA 1000 mg x2/jour par rapport au placebo en termes de réduction d'événements

cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et récurrences d'événements ischémiques) chez 6 560 patients avec syndrome coronaire aigu suivi pendant 12 mois. Cette étude étant la seule étude de morbi-mortalité disponible, elle sera détaillée dans cet avis bien que la posologie étudiée ait été supérieure à la posologie maximale autorisée dans l'AMM.

Le laboratoire a également déposé une analyse combinée des données des études CARISA et ERICA¹, relative à l'efficacité de RANEXA en fonction de l'âge des patients. En ce qui concerne la population des patients diabétiques, le laboratoire a déposé deux analyses post hoc des études CARISA² et MERLIN³.

Les sous-groupes de patients définis en fonction de l'âge ainsi que les patients diabétiques étudiés dans ces analyses ont été constitués *a posteriori* ce qui ne confère aux résultats qu'une valeur exploratoire. Compte-tenu des limites méthodologiques de ces analyses, leurs résultats ne seront pas pris en compte.

3.1.1. Etudes en monothérapie : Etude MARISA (CVT 3031)

Méthode : étude de recherche de doses, comparative RANEXA 500 mg x2/jour, 1000 mg x2/jour et 1500 mg x2/jour versus placebo, randomisée, en double aveugle et cross-over, réalisée chez 191 patients avec angor stable suivi pendant 4 semaines.

Critères d'inclusion : patients de plus de 21 ans avec :

- un angor d'effort (pouvant être soulagé par le repos et/ou l'administration de trinitrine) stabilisé depuis au moins 3 mois par un traitement avec bêtabloquant ou inhibiteur calcique ou dérivés nitrés de longue durée d'action,
- un antécédent de maladie coronarienne défini par au moins un des événements suivants : sténose $\geq 60\%$ d'une artère coronaire majeure, infarctus du myocarde, ischémie cardiaque.

Traitements :

- Traitement A : RANEXA 500 mg x2/jour
- Traitement B : RANEXA 1000 mg x2/jour
- Traitement C : RANEXA 1500 mg x2/jour
- Traitement D : Placebo

Les 191 patients ont été inclus dans les 4 séquences de traitement suivantes : ABCD (n=47), BDAC (n= 49), CADB (n=50) et DCBA (n=45).

Note : Seuls les résultats relatifs à la posologie validée par l'AMM (RANEXA 500 mg 2x/jour) seront présentés.

Critère principal d'évaluation : variation de la durée totale d'exercice (TED) évaluée à l'aide d'un test de tolérance à l'effort sur tapis roulant (effectué 12 heures après la prise du traitement).

RESULTATS :

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.

1 Riche et al. "Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years and older with chronic stable angina pectoris" Am J Geriatr Cardiol 2007;16:216-21.

2 Timmis et al "Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes" Eur Heart J;27:42-8

3 Morrow et al. « Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with or without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial » Circulation 2009 ;119 :2032-9.

3.1.2. Etudes en association

• **Etude CARISA (CVT 3033)**

Méthode : étude comparative RANEXA 750 mg x2/jour et 1000 mg x2/jour en association aux traitements anti-angoreux en cours, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 791 patients avec angor stable insuffisamment contrôlés par diltiazem 180 mg/j, aténolol 50 mg/j* ou amlodipine 5 mg/j suivi pendant 12 semaines.

* La posologie moyenne validée par l'AMM de l'aténolol dans l'indication « Prophylaxie des crises d'angor » est de « 1 comprimé à 100 mg/j ; elle peut être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire ».

Critères d'inclusion : patients de plus de 21 ans avec :

- un angor d'effort (pouvant être soulagé par le repos et/ou l'administration de trinitrine) stabilisé depuis au moins 3 mois,
- un antécédent de maladie coronarienne défini par au moins un des événements suivants : sténose \geq 60% d'une artère coronaire majeure, infarctus du myocarde, maladie coronaire.

Traitements :

- RANEXA 750 mg x2/jour, n=272
- RANEXA 1000 mg x2/jour, n=261
- Placebo, n=258

Note : Seuls les résultats relatifs à la posologie validée par l'AMM (RANEXA 750 mg 2x/jour) seront présentés.

Critère principal d'évaluation : variation de la durée totale d'exercice (TED) après 12 semaines de traitement, évaluée à l'aide d'un test de tolérance à l'effort sur tapis roulant réalisé 12 heures après la prise du traitement.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 1)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables. A l'inclusion la TED était d'environ 7 minutes (416,5 secondes).

Les traitements associés étaient :

- diltiazem 180 mg/j : 26% des patients,
- aténolol 50 mg/j : 43% des patients. La posologie moyenne validée par l'AMM de l'aténolol dans l'indication « Prophylaxie des crises d'angor » est de « 1 comprimé à 100 mg/j ; elle peut être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire ».
- amlodipine 5 mg/j : 31% des patients.

Tableau 1 : variation de la TED après 12 semaines de traitement (en secondes)

	RANEXA 750 mg x2/j n=272	RANEXA 1000 mg x2/j n=261	Placebo n=258
Différence par rapport à l'inclusion	+ 115,4 [-276 ; 516]	+ 115,8 [-253 ; 448]	+ 91,7 [-240 ; 527]
Différence par rapport au placebo [IC 95%]	23,7 [2,3 ; 45,1]	24 [2,4 ; 45,7]	
p par rapport au placebo	0,03	0,029	

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).

- **Etude MERLIN (CVT 3036)**

Méthode : étude comparative RANEXA 1000 mg x2/jour en association aux traitements standards, randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée chez 6 541 patients avec syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST suivis pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans :

- hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST apparu depuis plus de 10 minutes et corrélé avec une ischémie myocardique,
- avec au moins un symptôme d'ischémie au repos (≥ 5 minutes) dans les 48 heures précédents l'inclusion,
- à risque cardiovasculaire modéré ou élevé défini par : une élévation de la troponine, dépression du segment ST ($\geq 0,1$ mV), un diabète, un score de risque d'angor instable (TIMI) / IDM sans sus décalage ST (non STE MI) ≥ 3 .

Traitements :

- RANEXA 1000 mg 2x/j, n= 3 268
- Placebo, n= 3 273

Critère principal d'évaluation : critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les récives d'événements ischémiques.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. Tableau 2)

A l'inclusion les caractéristiques des patients étaient comparables.

Tableau 2 : nombre (%) d'événements cardiovasculaires observés après 12 mois de traitement

	RANEXA 1000 mg x2/j n=3 268	Placebo n=3 273	Risque relatif [IC 95%] p versus placebo
Nombre d'événements (%)	695 (21,3%)	753 (23%)	0,92 [0,83 ; 1,02] NS

Après 12 mois de traitement, aucune différence statistiquement significative en termes d'événements cardiovasculaires (critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les récives 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.

3.2. Effets indésirables

La tolérance a été évaluée sur un total de 9 744 patients sous RANEXA versus 5 108 sous placebo. Les événements indésirables se sont révélés doses dépendants.

Etude MARISA :

Des événements indésirables ont été observés chez 10/181 patients (5%) dans le groupe RANEXA 500 mg 2x/jour et 9/179 patients (5%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- angor : 2/181 patients sous RANEXA versus 1/179 patients sous placebo,
- vertiges : 2/181 patients sous RANEXA versus 1/179 patients sous placebo.

Etude CARISA :

Des événements indésirables ont été observés chez 41/279 patients (14,7%) dans le groupe RANEXA 750 mg 2x/jour et 17/269 patients (6,3%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- troubles gastro-intestinaux (constipation, dyspepsie, nausées) : 28/279 (10%) sous RANEXA versus 6/269 (2,2%) sous placebo,

- asthénie : 3/279 versus 0,
- maux de tête : 4/279 versus 1/269,
- vertiges : 6/279 versus 4/269.

Etude MERLIN :

Des événements indésirables ont été observés chez 992/3268 patients (30%) dans le groupe RANEXA et 675/3273 patients (21%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements, diarrhées) : 459/3268 (14%) sous RANEXA versus 235/3273 (7%) sous placebo,
- vertiges : 7% versus 3%.

3.3. Conclusion

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. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 est important.

4.2. 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie⁴, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiqués 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

4 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.

4.4. 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 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.

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%