



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de cinq ans par arrêté du 18 /01/2000 (JO du 26 janvier 2000)

ODRIK 0,5 mg, gélule

B/28

ODRIK 2 mg, gélule

B/28

Laboratoires ABBOTT FRANCE

trandolapril

Liste I

Date de l'A.M.M. : 19 février 1992

Modifiée le 3 avril 1996 : extension d'indication

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

GOPTEN 0,5 mg, gélule

B/28

GOPTEN 2 mg, gélule

B/28

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trandolapril

1.2. Indications

- Hypertension artérielle.
- Post-infarctus du myocarde : prévention secondaire après infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection $\leq 35\%$) avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque, se traduisant par :
 - réduction de la mortalité totale,
 - réduction de l'évolution vers l'insuffisance sévère ou réfractaire.

Le traitement d'un groupe de 876 patients durant 24 à 50 mois a permis d'éviter le décès de 65 patients (soit 7,4 %) cf. étude TRACE.

1.3. Posologie

Le trandolapril, gélules, peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments ne modifiant pas la biodisponibilité du trandolapril ou de son métabolite actif.

Le trandolapril est administré en une prise quotidienne.

HYPERTENSION ARTERIELLE

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) :

La posologie efficace est de 2 mg par jour en une prise unique. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à un maximum de 4 mg/24 heures.

Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :

soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire,

soit administrer des doses initiales de 0.5 mg de trandolapril et les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

Il est recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, à fonction rénale normale pour l'âge (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi), l'étude de la pharmacocinétique du trandolapril montre qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie de 0.5 mg/jour, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de trandolapril est ajustée au degré de cette insuffisance :

si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ;

si la clairance de la créatinine est comprise entre 10 ml/min et 30 ml/min, la dose initiale est de 0.5 mg/j et la dose maximale ne doit pas excéder 1 mg/j ;

si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la dose initiale et maximale est de 0.5 mg/j.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.

Chez l'hypertendu hémodialysé : le trandolapril est dialysable (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi "Hémodialyse").

SUITES D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Le traitement sera institué 3 à 7 jours après l'infarctus du myocarde dès que les conditions de mise sous traitement seront réunies (stabilité hémodynamique, prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle). La dose initiale doit être faible (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement sera débuté à la dose de 0,5 mg. Cette dose sera augmentée le lendemain à 1 mg en prise unique pendant 2 jours, puis progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour en prise unique.

En fonction de la tolérance hémodynamique, par exemple en cas d'hypotension symptomatique, cette augmentation posologique peut être temporairement suspendue.

La mise en route du traitement sera réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte, notamment tensionnelle (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

En cas d'hypotension, les traitements hypotenseurs administrés conjointement (par exemple : vasodilatateurs y compris les dérivés nitrés, les diurétiques...) doivent être réévalués et leur posologie réduite si possible.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 24 juin et du 8 juillet 1992

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans l'indication hypertension artérielle avec une ASMR de niveau IV par rapport aux autres IEC.

Avis de la commission du 22 mars 1995

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication thérapeutique de l'AMM.

Avis de la commission du 23 octobre 1996

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services

publics dans l'indication post infarctus du myocarde, avec une ASMR de niveau III en terme de réduction de la mortalité et de diminution de la morbidité cardiovasculaire par rapport aux autres IEC n'ayant pas fait l'objet d'études de morbi-mortalité.

Avis de la commission du 4 novembre 1998

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 20 mars 2002

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardiovasculaire
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés
A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés
10 : Trandolapril

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : les autres IEC indiqués dans l'hypertension artérielle et le post-infarctus du myocarde

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'hypertension artérielle et le post infarctus du myocarde :

- captopril 25mg comprimé (CAPTOLANE 25mg - LOPRIL 25mg) et ses génériques.
- captopril 50mg comprimé (CAPTOLANE 50mg - LOPRIL 50mg) et ses génériques.
- lisinopril (PRINIVIL 5mg, 20mg; ZESTRIL 5mg, 20mg)
- ramipril (TRIA TEC faible 1,25mg ; TRIA TEC 2,5mg, 5mg, 10 mg)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'hypertension artérielle :

- bénazépril (BRIEM 5mg, 10mg, CIBACENE 5mg, 10mg)
- cilazapril (JUSTOR 0,5mg, 1mg, 2mg)
- énalapril 5mg comprimé (RENITEC 5mg) et ses génériques.
- énalapril 20mg comprimé (RENITEC 20mg) et ses génériques.
- fosinopril (FOZITEC 10mg, 20mg)
- imidapril (TANATRIL 5mg, 10mg)
- moexipril (MOEX 7,5mg, 15mg)
- périndopril (COVERSYL 2mg, 4mg)
- quinapril (ACUITEL 5mg, 20mg; KOREC 5mg, 20mg)

Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

TRIA TEC 5 mg

Le plus économique en coût de traitement (non générique)

GOPTEN 2 mg, ODRIL 2 mg

Le dernier inscrit (non génériques)

TRIA TEC 10 mg (JO du 19 /09/2003)

- 3.3. **Médicaments à même visée thérapeutique** : l'ensemble des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (dont diurétiques, bêta-bloquants, antagonistes du calcium et du système rénine-angiotensine) et du post-infarctus du myocarde (dont aspirine, bêta-bloquants)

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Un suivi en ouvert des patients de l'étude TRACE a fait l'objet d'une publication récente (European Heart Journal 2005 ; 26, 145-152) dont les résultats sont cohérents avec l'évaluation initiale. Cette étude montre que le gain de survie obtenu dans l'étude TRACE ne semble pas perdu après un suivi supplémentaire.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données Dorema, 275 000 prescriptions de ODRIK ont été enregistrées entre février 2003 et février 2004, 214 000 pour la gélule de 2 mg et 61 000 pour la gélule de 0,5 mg.

Selon les données Dorema, 69 000 prescriptions de GOPTEN ont été enregistrées entre février 2003 et février 2004, 55 000 pour les gélules de 2 mg et 14 000 pour la gélule de 0,5 mg.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans ces deux indications est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de débiter un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

Dans le post-infarctus du myocarde, l'utilisation du trandolapril a démontré un effet sur la réduction de la mortalité totale et la réduction de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire lorsque ce médicament est utilisé en prévention secondaire après infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection ≤ 35 %) avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65%