



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2005

**COTRIATEC, comprimé**  
**30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (CIP : 369 629-0)**  
**90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (CIP : 369 633-8)**

**Laboratoires AVENTIS**

Ramipril / Hydrochlorothiazide

Liste I

Date de l'AMM: 8 août 2005  
(procédure d'enregistrement nationale)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale (B/30 et B/90) et Collectivités (B/30 et B/90).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Ramipril 5 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg

### 1.2. Originalité

Association fixe du ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), un diurétique thiazidique.

### 1.3. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, lorsqu'une monothérapie avec le ramipril 5 mg est insuffisante.

### 1.4. Posologie

La dose recommandée est de 1 comprimé par jour.

Insuffisance rénale légère à modérée : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, sous réserve d'une surveillance médicale.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale, de la natrémie et de la kaliémie.

La tolérance et l'efficacité de COTRIATEC chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

|         |                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
| C       | Système cardiovasculaire                                                           |
| C09     | Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine                            |
| C09B    | Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) en association fixe                    |
| C09BA   | Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) en association fixe avec un diurétique |
| C09BA05 | Ramipril et diurétiques.                                                           |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Il s'agit des associations fixes comportant un IEC associé à un diurétique (HCTZ) et indiquées en deuxième intention :

- Bénazépril 10 mg + HCTZ 12,5 mg : BRIAZIDE ; CIBADREX
- Captopril 25 mg + HCTZ 25 mg : CAPTEA ; ECAZIDE et leurs génériques.
- Captopril 50 mg + HCTZ 25 mg : CAPTEA ; ECAZIDE
- Enalapril 20 mg + HCTZ 12,5 mg : CO-RENITEC
- Fosinopril 20 mg + HCTZ 12,5 mg : FOZIRETIC
- Lisinopril 20 mg + HCTZ 12,5 mg : PRINZIDE ; ZESTORETIC
- Quinapril 20 mg + HCTZ 12,5 mg : ACUILIX ; KORETIC 20 mg
- Périndopril 4 mg + Indapamide 1,25 mg : BIPRETERAX)

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle :

Le premier en nombre de journées de traitement : ZESTORETIC

Le plus économique en coût de traitement :

Génériques CAPTOPRIL / HYDROCHLOROTHIAZIDE GNR 25 mg / 12,5 mg

Le dernier inscrit :

Captopril/Hydrochlorothiazide 50 mg/25 mg MERCK

Lisinopril / hydrochlorothiazide BIOGARAN, MERCK, QUALIMED  
(J.O. du 01 juin 2005, non commercialisé)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

### **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

#### **3.1. Efficacité**

Aucune étude clinique n'a comparé l'association ramipril/HCTZ à un autre médicament indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle en 2<sup>ème</sup> intention.

Une étude (HOE 9829 / 1501) a démontré la bioéquivalence entre la forme fixe de l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg et l'association libre de ces deux composants après administration unique de 10 mg de ramipril et de 25 mg d'HCTZ.

Une étude de recherche de dose a montré que l'association ramipril 5 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg a été supérieure en termes de baisse de pression artérielle à chacune des monothérapies sur une période de 6 semaines.

#### **3.2. Effets indésirables**

Aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été mis en évidence.

#### **3.3. Conclusion**

COTRIATEC est une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le ramipril, et d'un diurétique anti-hypertenseur, l'hydrochlorothiazide. L'association de l'HCTZ à la dose de 12.5 mg au ramipril 5 mg a un effet antihypertenseur additif, qui entraîne une baisse de la pression artérielle plus importante qu'avec le ramipril 5 mg seul.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque de survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale; ces événements engagent le pronostic vital.

COTRIATEC entre dans le cadre d'un traitement préventif.  
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.  
Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.  
En termes de santé publique, le fardeau de l'hypertension artérielle est important.

#### Intérêt en termes de santé publique attendu

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (Ramipril et hydrochlorothiazide) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec COTRIATEC versus l'association libre. La spécialité COTRIATEC n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique qui serait de disposer d'un traitement améliorant l'observance.  
En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité COTRIATEC.

Le service médical rendu par COTRIATEC est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

COTRIATEC (association fixe de ramipril 5 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux deux principes actifs pris séparément.

### **4.3. 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 IEC, 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 commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

Lorsqu'une monothérapie ne permet pas d'atteindre les objectifs tensionnels, la prescription d'une association de deux antihypertenseurs peut être envisagée. COTRIATEC est un médicament antihypertenseur de deuxième intention indiqué lorsqu'une monothérapie avec le ramipril 5 mg est insuffisante.

#### **4.4. Population cible**

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients<sup>1</sup>. Toutefois la prévalence réelle de l'HTA pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. Selon l'enquête MONICA en effet, seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont diagnostiqués et / ou traités. La prévalence réelle de l'HTA pourrait être ainsi de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions de personnes.

On ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer le nombre de patients dont l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée par un traitement par le ramipril 5 mg/j.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30 et B/90).

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

---

<sup>1</sup> données HCSP 2002 / CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003