



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

ramipril / amlodipine

PREMINOR 5 mg/5 mg, gélule

PREMINOR 5 mg/10 mg, gélule

PREMINOR 10 mg/5 mg, gélule

PREMINOR 10 mg/10 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hypertension, en thérapie de substitution chez les adultes bien contrôlés avec les produits individuels administrés simultanément au même niveau de dose que dans la combinaison, mais en comprimés séparés.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les spécialités PREMINOR (ramipril / amlodipine) sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes hypertendus déjà contrôlés par ramipril et amlodipine pris simultanément aux mêmes doses.

Compte tenu des dosages disponibles, les spécialités PREMINOR ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 1,25 mg ou 2,5 mg de ramipril dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec l'amlodipine.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« PREMINOR est indiqué dans le traitement de l'hypertension, en thérapie de substitution chez les adultes bien contrôlés avec les produits individuels administrés simultanément au même niveau de dose que dans la combinaison, mais en comprimés séparés. »
SMR	Important.
ASMR	PREMINOR, association fixe de ramipril (5 ou 10 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.
ISP	PREMINOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités PREMINOR (ramipril / amlodipine) sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes hypertendus déjà contrôlés par ramipril et amlodipine pris simultanément aux mêmes doses.</p> <p>Compte tenu des dosages disponibles, les spécialités PREMINOR ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 1,25 mg ou 2,5 mg de ramipril dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec l'amlodipine.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de PREMINOR (association fixe de ramipril et d'amlodipine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « **Traitement de l'hypertension, en thérapie de substitution chez les adultes bien contrôlés avec les produits individuels administrés simultanément au même niveau de dose que dans la combinaison, mais en comprimés séparés** ».

PREMINOR a obtenu une AMM dans cette indication le 27 juillet 2018 dans le cadre d'une procédure décentralisée.

Cette demande repose principalement sur les données de deux études de pharmacocinétiques dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe PREMINOR (ramipril / amlodipine) et ses deux principes actifs pris séparément aux mêmes doses.

Les spécialités PREMINOR ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 1,25 mg ou 2,5 mg de ramipril dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec l'amlodipine.

02 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

PREMINOR a l'AMM depuis juillet 2018 par procédure décentralisée au Danemark et au Portugal. Il n'est à ce jour pas pris en charge dans ces deux pays.

03 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

03.1 Efficacité

► La demande d'inscription repose sur deux études de pharmacocinétiques, monocentriques, croisées, randomisées, ouvertes, réalisées chez 60 adultes sains à jeun, qui ont démontré la bioéquivalence sur les paramètres cinétiques étudiés (C_{max} et AUC) entre une prise unique de l'association fixe ramipril 10 mg / amlodipine 10 mg (*étude 331/12*) ou de l'association fixe ramipril 10 mg / amlodipine 5 mg (*étude 334/12*) et une prise unique de l'association libre de ces deux constituants pris simultanément aux mêmes doses.

► La bioéquivalence entre l'association fixe PREMINOR 5 mg / 5 mg ou PREMINOR 5 mg / 10 mg et l'association libre de ramipril et d'amlodipine pris aux mêmes doses n'a pas été étudiée ; elle a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence avec les associations fixes ayant les plus fortes doses de ramipril.

► Aucune donnée clinique permettant d'évaluer l'efficacité de PREMINOR n'est à ce jour disponible. En conséquence, l'intérêt de PREMINOR (association fixe) en termes de réduction de la morbi-mortalité ou d'observance n'est à ce jour pas établi.

03.2 Qualité de vie

Aucune étude clinique évaluant la qualité de vie n'a été déposée par le laboratoire.

03.3 Tolérance

3.3.1 Données issues des études de bioéquivalence

► Dans l'étude 331/12, 7 sujets (12%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) ; tous ont été d'intensité légère à modérée. Cinq patients ont rapporté un EI considéré comme relié au traitement : 1 patient traité par l'association fixe ramipril / amlodipine (céphalées bénignes) et 4 patients traités par l'association libre (céphalées bénignes et céphalées modérées).

Dans l'étude 334/12, 3 sujets (5%) ont rapporté au moins un EI. Trois patients ont rapporté un EI considéré comme relié au traitement : 2 patients traités par l'association fixe ramipril / amlodipine (céphalées bénignes) et 1 patient traité par l'association libre (céphalées modérées).

Aucun EI grave et aucun décès n'a été rapporté dans ces études.

► Le profil de tolérance de PREMINOR a été similaire à celui connu pour les deux principes actifs (ramipril et amlodipine).

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques identifiés et potentiels importants ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR de PREMINOR (version de novembre 2017) sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité incluant les angioedèmes, les réactions anaphylactiques et les réactions cutanées sévères- Hypotension- Dysfonction rénale, hypotension et hyperkaliémie à la suite d'un double blocage du SRAA- Insuffisance hépatique- Insuffisance rénale- Perturbations électrolytiques- Troubles sanguins incluant agranulocytoses, pancytopenie, insuffisance médullaire osseuse- Toux- Troubles gastro-intestinaux incluant les pancréatites- Œdème pulmonaire associé à une insuffisance cardiaque- Fœtotoxicité- Interaction médicamenteuses (CYP3A4, lithium, dantrolène, AINS,...)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tératogénicité pendant le premier trimestre de la grossesse- Troubles extrapyramidaux- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation durant l'allaitement- Effet sur la fertilité

3.3.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$) sont :

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation du potassium dans le sang
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, somnolence.
- Affections cardiaques : palpitations.
- Affections vasculaires : hypotension, diminution de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées congestives.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux non productive irritante, bronchite, sinusite, dyspnée.
- Affections gastro-intestinales : inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, en particulier maculo-papuleux.

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, myalgie, œdèmes des chevilles, crampes musculaires.
- Affections générales ou au niveau du site d'administration : œdème, douleur thoracique, fatigue, asthénie.

04 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose en 1^{ère} intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Un traitement médicamenteux est débuté d'emblée :

- en cas d'HTA de grade 2,
- en cas d'HTA de grade 1, chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé soit, ayant également une atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une maladie associée aggravant le risque cardio-vasculaire (diabète, insuffisance rénale chronique) et/ou une estimation du RCV global > 20 % à 10 ans.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par l'une des 4 classes d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus :

- les diurétiques thiazidiques (y compris chlortalidone et indapamide), ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- les inhibiteurs calciques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés mais apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'ils ne soient plus une classe de choix en prévention primaire, ces médicaments restent un traitement de 1^{ère} intention en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée après 1 mois de traitement, il est recommandé d'instaurer une bithérapie (2^{ème} intention) qui comportera préférentiellement une association de deux classes parmi les quatre recommandées en 1^{ère} intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées.

Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie (3^{ème} intention) qui comportera idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC ou ARAlI), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Place de PREMINOR dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités PREMINOR, association fixe de ramipril et d'amlodipine, sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de ramipril et d'amlodipine aux mêmes doses.

¹ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013

² HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016

³ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁴ Mancia G, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018;98.

Compte tenu des dosages disponibles, les spécialités PREMINOR ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 1,25 mg ou 2,5 mg de ramipril dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec l'amlodipine.

D'après le RCP, « la combinaison fixe de PREMINOR n'est pas adaptée à une première ligne de traitement. Avant de passer à PREMINOR, les patients doivent avoir une pression artérielle contrôlée sous dose stable des composants seuls pris simultanément. La dose de PREMINOR doit être basée sur la dose des composants individuels de la combinaison au moment de la substitution. Si un changement de posologie est requis, il doit être effectué par titration individuelle de chacun des composants de la combinaison. »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de PREMINOR est important. L'impact de ces associations fixes sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ou l'observance n'est à ce jour pas démontré.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications cardiovasculaires.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Les spécialités PREMINOR (ramipril / amlodipine) sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes hypertendus déjà contrôlés par ramipril et amlodipine pris simultanément aux mêmes doses.

▶ Impact de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données avec PREMINOR sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), PREMINOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertension. la gravité de la maladie,

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREMINOR est important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

PREMINOR, association fixe de ramipril (5 ou 10 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

05.3 Population cible

La population cible des spécialités PREMINOR 5 mg/5 mg, 5 mg/ 10 mg, 10 mg/10 mg et 10 mg/5 mg, correspond aux patients adultes atteints d'hypertension et déjà contrôlés par ramipril et amlodipine pris simultanément aux mêmes dosages.

En faisant l'hypothèse que la stratégie de prise en charge de l'hypertension artérielle est stabilisée, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe obtenue à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle correspondrait au nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association libre de ramipril 5 mg/amlodipine 5 mg, ramipril 5 mg/amlodipine 10 mg, ramipril 10 mg/amlodipine 5 mg ou de ramipril 10 mg/amlodipine 10 mg. Ainsi, selon les données de remboursement en ville du DCIR, le nombre de patients ayant eu au moins une de ces associations libres⁵ sur la même prescription en 2018 était de 83 616 patients.

Il est rappelé que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées.

La fraction des patients hypertendus qui sont déjà contrôlés par les deux molécules prises simultanément (indication de l'AMM) ne peut être identifiée dans la base de données de l'Assurance Maladie.

En conclusion, la population cible de PREMINOR (5 mg/5 mg, 5 mg/ 10 mg, 10 mg/10 mg et 10 mg/5 mg) peut être estimée à un maximum de 84 000 patients.

06 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PREMINOR sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Les conditionnements en boîte de 30 gélules sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission souhaite que des conditionnements en boîte de 90 gélules soient également mis à disposition dans la mesure où il s'agit d'un traitement au long cours.

⁵ Les co-délivrances prises en compte ont été les associations libres de ramipril (code ATC : C09AA05 en ne gardant que les dosages 5 mg et 10 mg) + amlodipine (code ATC : C08CA01) durant l'année 2018.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 23 octobre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PREMINOR 5mg/5mg, gélule B/30 (CIP : 34009 301 761 1 5)</u> <u>PREMINOR 5mg/10mg, gélule B/30 (CIP : 34009 301 760 6 1)</u> <u>PREMINOR 10mg/5mg, gélule B/30 (CIP : 34009 301 760 8 5)</u> <u>PREMINOR 10mg/10mg, gélule B/30 (CIP : 34009 301 761 3 9)</u>
Demandeur	Laboratoire LEURQUIN MEDIOLANUM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 27/07/2018 PREMINOR fait l'objet d'un PGR (cf. Chapitre 03.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	C Système Cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09B Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association C09BB Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques C09BB07 Ramipril et amlodipine