

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

ramipril

TRIA TEC 1,25 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 364 397 4 0)

B/90 (CIP : 34009 369 083 8 3)

TRIA TEC 2,5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 364 401 1 1)

B/90 (CIP : 34009 369 084 4 4)

TRIA TEC 5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 364 405 7 9)

B/90 (CIP : 34009 369 085 0 5)

TRIA TEC 10 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 361 538 6 8)

B/90 (CIP : 34009 369 086 7 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	C09AA05 Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> • « Traitement de l'hypertension. • Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> ○ une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou ○ un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1). • Traitement de la néphropathie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie. ○ Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).

	<ul style="list-style-type: none">○ Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (voir rubrique 5.1).• Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.• Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde: réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales (procédures de reconnaissance mutuelle) : TRIA TEC 10 mg, comprimé sécable : 07/02/2003 TRIA TEC 1,25 mg, comprimé : 10/05/2004 TRIA TEC 2,5 mg et 5 mg, comprimé sécable : 05/05/2004 Rectificatifs les 30/08/2012, 28 avril 2014 et 17 février 2015 (cf. paragraphe 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09A Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) non associés C09AA Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) seuls C09AA05 ramipril

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 25/05/2011, la Commission a considéré que le SMR de TRIA TEC restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « • Traitement de l'hypertension.
- Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant :
 - une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou
 - un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).
- Traitement de la néphropathie.
 - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie.
 - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).
 - Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (voir rubrique 5.1).
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde: réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé 3 nouvelles études cliniques comparatives :

- Une étude comparant l'olmésartan par rapport au ramipril en termes de variation de la pression artérielle après 12 semaines de traitement (Mallion 2011¹)
- Une étude comparant l'azilisartan par rapport au ramipril en termes de variation de la pression artérielle après 24 semaines de traitement (Bonner 2013²)
- Une étude comparant le zofénopril par rapport au ramipril en termes de décès cardiovasculaires et hospitalisation en raison d'une affection cardiaque chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche après IDM suivi pendant 1 an (Borghi 2012³).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBREER couvrant la période du 2 juillet 2010 au 10 janvier 2015).

Les PBREERs couvrant la période du 13 Janvier 2012 au 10 Janvier 2015 ont été soumis à l'ANSM dans le cadre de l'évaluation unique des PSURs (PSUSA) le 10 Avril 2015.

Dans le dernier PBREER couvrant la période du 11 Janvier 2015 au 12 Janvier 2016, les risques importants identifiés sont les suivants:

- Réaction d'hypersensibilité, en particulier angio-œdème, réaction anaphylactique
- Insuffisance hépatique aigüe
- Atteinte hématologique, en particulier insuffisance médullaire, agranulocytose, pancytopenie, anémie hémolytique
- Atteinte de la fonction rénale, en particulier insuffisance rénale aigüe
- Pancréatite aigüe
- Nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson
- Interaction avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'aliskiren qui peut conduire à la survenue d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale par blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en particulier chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
- Foetotoxicité

Les risques potentiels importants incluent le surdosage aigu avec hypotension, choc et insuffisance rénale.

D'autre part, une surveillance particulière est mise en place pour les points suivants:

- DRESS syndrome
- Bradycardie

¹ Mallion JM et al. Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press Suppl.* 2011;1:3-11

² Bönner G et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27(8):479-86.

³ Borghi Cet al. SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol.* 2012;35(7):416-23

- Irritation de la gorge
- Malaise

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

Section 4.8 Effets indésirables : ajout de données pédiatriques : la fréquence des effets indésirables suivants est plus élevée chez les enfants :

- Tachycardie, congestion nasale et rhinite : « fréquent » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) dans la population pédiatrique et « peu fréquent » ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) dans la population adulte.
- Conjonctivite : « fréquent » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) dans la population pédiatrique, et « rare » ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) dans la population adulte.
- Tremblements et urticaire : « peu fréquent » ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) dans la population pédiatrique, et « rare » ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) dans la population adulte.
- ajout du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

Section 4.3 : Contre-indication : Ajout d'une contre-indication : « l'association de TRIATEC à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) ».

Section 4.4: Mises en garde et précautions d'emploi :

- Ajout d'une précaution d'emploi avec surveillance de la natrémie chez les patients âgés et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.
- Ajout d'une mise en garde en cas d'association à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Ajout de l'association à des médicaments contenant de l'aliskiren non recommandée car elle augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), TRIATEC a fait l'objet de 1,4 million de prescriptions (223 257 prescriptions de TRIATEC 1,25 mg, 353 630 prescriptions de TRIATEC 2,5 mg, 496 633 prescriptions de TRIATEC 5 mg et 370 196 prescriptions de TRIATEC 10 mg). TRIATEC est majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (49% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{4,5,6}, l'infarctus du myocarde^{7,8,9} l'insuffisance cardiaque^{10,11,12} et les néphropathies¹³ et leurs modalités de prise en charge ont

⁴ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42(5):819-25.

⁵ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

⁶ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

⁷ ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 25/05/2011, la place de TRIATEC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 25/05/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Dans l'hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Les spécialités TRIATEC entrent dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

5.1.2 Prévention cardiovasculaire

- ▶ Une pathologie artérielle ischémique confirmée chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques) engage le pronostic vital de complications cardiovasculaires.
- ▶ Les spécialités TRIATEC entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du ramipril est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses

⁸ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

⁹ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

¹⁰ ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29(19):2388-442.

¹¹ ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.

¹² NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

¹³ Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations ANAES 2004

5.1.3 Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▀ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Les spécialités TRIATEC entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▀ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

5.1.4 Infarctus du myocarde

- ▀ Les événements (décès ou accidents cardiovasculaires) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

5.1.5 Néphropathie

- ▀ Les néphropathies sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de TRIATEC reste important.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- ▀ Ces spécialités sont un médicament de première intention.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIATEC reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.