

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(Décembre 2005)

COTRIATEC, comprimé

INTRODUCTION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée aux laboratoires Aventis le 8 août 2005 pour la spécialité pharmaceutique COTRIATEC, comprimé. Cette spécialité est une association fixe de deux principes actifs, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le ramipril, à la dose de 5 mg et un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide (HCTZ), à la dose de 12,5 mg.

Cette association s'appuie sur le principe selon lequel l'association de molécules appartenant à des classes thérapeutiques différentes et dont les mécanismes d'action sont différents permet d'obtenir des effets additifs voire synergiques sur la pression artérielle.

L'AMM a été octroyée dans le cadre d'une procédure nationale, avec un positionnement réglementaire qui repose sur « l'usage médical bien établi ». Il concerne les médicaments dont la ou les substances actives ont un usage médical bien établi » tel que mentionné à l'article R.5133-1 du code de la santé publique, et qui présentent donc une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Le rapport de dose retenu a une indication limitée en deuxième intention, dans le traitement de l'hypertension artérielle, après un échec du ramipril 5 mg. La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques issues des études classiques de pharmacologie, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, et de cancérogénèse sont celles relatives au ramipril et à l'hydrochlorothiazide.

3. DONNEES CLINIQUES

Les principaux facteurs à prendre en considération dans le cadre d'une demande d'AMM selon une procédure d'« usage médical bien établi » sont la durée d'utilisation, le degré d'intérêt scientifique de l'usage, les aspects quantitatifs de l'usage des substances concernées, la cohérence des évaluations scientifiques et l'expérience post-commercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants, qui revêt une importance particulière.

Les données d'efficacité pour ramipril font référence au dossier d'AMM de TRIATEC 5 mg gélule et une documentation exclusivement bibliographique a été soumise pour l'hydrochlorothiazide. Pour l'association fixe, ont été fournis et analysés les résultats des études conduites avec l'association et d'autres données existantes.

3.1. EFFICACITE

3.1.1. Données de cinétique de l'association ramipril + HCTZ

- Etude d'interaction: Cette étude, menée en cross-over avec 3 périodes et en dose unique chez 12 volontaires sains, montre l'absence d'interaction entre le ramipril 5 mg et l'HCTZ 25 mg.

En l'absence d'interaction pharmacocinétique entre le ramipril 5 mg et l'HCTZ 25 mg, il n'a pas été réalisé d'étude d'interaction entre ramipril 5 mg et l'HCTZ 12,5 mg. Les résultats observés peuvent être extrapolés à l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg.

- Etude de bioéquivalence: L'administration en dose unique de deux comprimés de l'association fixe ramipril 5 mg et HCTZ 12,5 mg (COTRIATEC) a été comparée à celle d'une association libre d'un comprimé de 10 mg de ramipril et d'un comprimé de 25 mg d'HCTZ dans une étude de cross-over, avec de périodes séparées par un wash-out de 5 semaines, ayant inclus 32 volontaires sains.

En effet, l'HCTZ est commercialisé en France sous forme de comprimé dosé à 25 mg ; cette spécialité présente une barre de fractionnement qui ne correspond pas à une vraie sécabilité permettant d'assurer avec certitude les quantités administrées. De ce fait, l'étude de bioéquivalence a été réalisée à dose double. Cette stratégie est acceptable car les cinétiques de ramipril et de l'HCTZ sont linéaires dans l'intervalle des doses considérées.

Cette étude permet de conclure à la bioéquivalence entre la forme fixe de l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg et l'association libre de ces deux composants.

On considère qu'il a été démontré que les deux molécules n'interagissent pas l'une sur l'autre d'un point de vue cinétique.

3.1.2. Données de pharmacologie

Les données de pharmacodynamie relatives à l'association ramipril 5mg + HCTZ 12,5 mg ont été analysées au travers des données de pharmacodynamie connues de chacune des monothérapies, des données de l'étude interaction menée avec le dosage ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg et de deux études en doses répétées menées avec ce même dosage.

L'analyse de trois études en dose unique et doses répétées montre qu'il n'y pas d'interaction pharmacodynamique significative entre le ramiprilate et l'HCTZ (25 mg) pour l'inhibition de l'enzyme de conversion. Par rapport au ramipril utilisé en monothérapie, l'effet antihypertenseur de l'association à l'hydrochlorothiazide est additif et peut s'expliquer par l'effet natriurétique de l'hydrochlorothiazide.

Du fait de la simple addition des effets du ramipril 5 mg et de l'HCTZ 25 mg dans ces études (absence de potentialisation), aucune étude d'interaction pharmacodynamique entre ramipril 5 mg et l'HCTZ 12,5 mg n'a été réalisé, ce qui est acceptable puisque que la dose d'HCTZ revendiquée est plus faible que celle évaluée dans les trois études présentées.

3.1.3. Efficacité de l'association de ramipril et d'HCTZ

Le ramipril est l'un des rares IEC commercialisés pour lequel aucune demande d'AMM n'avait été jusqu'à présent déposée en France pour une association fixe avec un diurétique. Des associations fixes de ramipril et d'HCTZ ont été développées initialement dans des rapports de dose de 5 mg de ramipril associés à 25 mg d'HCTZ et de 2,5 mg de ramipril associés à 12,5 mg d'HCTZ, et elles ont fait l'objet d'AMM à ces doses dans certains pays européens. Ces dossiers n'ont pas été déposés en France car l'utilisation de faibles doses de diurétiques était préconisée par la majorité des experts, et la dose de 25 mg d'HCTZ en association avec 5 mg de ramipril était jugée trop forte.

L'analyse de l'efficacité antihypertensive de l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg repose sur trois éléments principaux : une étude pivot de recherche de dose, une étude menée avec l'association ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg chez les patients non répondeurs au ramipril 5 mg, des études publiées relatives à l'efficacité antihypertensive des associations IEC ou antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) + HCTZ 12,5 mg après échec d'un IEC ou d'un ARA II.

3.1.3.1 Etude pivot de recherche de dose

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et en plan factoriel 3x4, dont le critère principal est la mesure de la pression artérielle en décubitus. Ont été évaluées douze

associations de ramipril (0, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg) et d'HCTZ (0, 12,5 mg et 25 mg) chez des patients présentant une pression artérielle diastolique (PAD) comprise entre 100 et 115 mmHg, après une phase placebo de deux semaines (hypertendus non traités préalablement) ou quatre semaines (hypertendus traités préalablement).

Le nombre de patients traités par l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg (44 patients) est faible et l'évaluation de l'efficacité antihypertensive était limitée à 6 semaines.

L'association 5 mg/12,5 mg a apporté un supplément d'effet antihypertenseur qui est en moyenne de 5.9 mmHg sur la PAS et de 4.8 mmHg sur la PAD en comparaison à la monothérapie par ramipril 5 mg. En comparaison à l'HCTZ 12,5 mg seul, le supplément d'effet antihypertenseur était en moyenne de 9.3 mmHg sur la PAS et de 4.5 mmHg sur la PAD. Pour la PAD, la significativité statistique a été atteinte versus chacun des composants en monothérapie ($p=0,0006$ et $0,001$). Pour la PAS, une tendance ($p=0,06$) a été observée versus ramipril 5 mg seul et la significativité statistique a été atteinte versus HCTZ 12.5 mg seul ($p=0,004$).

La baisse de PA de l'association étant supérieure à celle de chacun des composants de cette association, l'association proposée répond au guideline sur le développement d'une association en 2ème intention.

Une baisse de la PAS et de la PAD de près de 3 mm Hg supplémentaire a été obtenue avec ramipril 5 mg+HCTZ 25 mg par rapport au ramipril 5 mg+HCTZ 12,5 mg ; cependant la dose de 12,5 mg est préférée (pour des raisons de meilleure tolérance) à celle jugée trop élevée de 25 mg d'HCTZ.

3.1.3.2 Etude chez les patients non répondeurs au ramipril 5 mg

Dans cette étude, 240 patients hypertendus ont été inclus et ont reçu en simple aveugle pendant deux semaines un placebo, puis du ramipril 5 mg pendant 4 semaines ; 165 patients hypertendus non contrôlés ($PAD > 90 \text{ mmHg}$) par 5 mg de ramipril ont ensuite reçu en double aveugle après randomisation l'un de trois traitements suivants administrés pendant 4 semaines : ramipril 5 mg (54 patients), ramipril 10 mg (53 patients), ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg (58 patients).

La baisse de PA au cours de la phase de double aveugle sous ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg (-11,6/-10,6) était supérieure à celle observée sous ramipril 5 mg (-6,2/-6,0 mmHg, $p=0,006/0,001$) et à celle observée sous ramipril 10 mg (-7,4/-7,1 mmHg ; $p=0,09/0,04$). De même, le pourcentage de patients répondeurs au traitement était de 72% dans le groupe ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg contre 49% ($p < 0,01$) dans le groupe ramipril 5 mg et 64% dans le groupe ramipril 10 mg.

Cette étude, menée avec une dose d'HCTZ de 25 mg, démontre l'intérêt de l'utilisation de l'HCTZ en association au ramipril 5 mg chez des patients non répondeurs à la monothérapie, l'effet antihypertenseur conféré par l'association à ces doses étant comparable voire supérieur à la monothérapie par ramipril 10 mg. Dans cette étude, l'association ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg n'a pas été étudiée.

3.1.3.3 Données bibliographiques

Le dossier comportait des données bibliographiques sur des études publiées relatives à l'efficacité antihypertensive des associations d'HCTZ 12,5 mg à des IEC ou à des antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), après échec d'un IEC ou d'un ARA II (les ARA II ayant un mécanisme d'action proche de celui des IEC).

Huit études, quatre menées avec des différents IEC et quatre avec des ARA II, confirment que l'ajout de 12.5 mg d'HCTZ entraîne une diminution supplémentaire de pression artérielle chez les patients non contrôlés par un IEC ou par un ARA II en monothérapie.

3.2. SECURITE D'EMPLOI

La tolérance de l'association ramipril 5 mg+HCTZ 12,5 mg a été évaluée dans les études du dossier ramipril 5 mg+HCTZ 25 mg, les données de pharmacovigilance depuis le lancement dans différents autres pays européens de l'association ramipril 5 mg + HCTZ 25 mg, et les données qui concernent l'association ramipril+ HCTZ dans l'essai de recherche de dose.

3.2.1 Etudes du dossier ramipril 5 mg+HCTZ 25 mg

La tolérance de l'association ramipril + HCTZ a été évaluée dans 6 études cliniques, 4 études à court terme et 2 études à long terme menées chez 1974 patients.

Parmi les 1791 patients inclus dans les études à court terme (4 à 8 semaines), en double aveugle, 660 patients ont reçu l'association ramipril + HCTZ, dont ramipril 2,5 mg+ HCTZ 12,5 mg (267 patients), ramipril 5 mg+ HCTZ 25 mg (225 patients), ramipril 5 mg+ HCTZ 12,5 mg (44 patients). Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 22,1% des 660 patients ayant reçu l'association. La fréquence des EI ne diffère pas notablement de celle observée pour le ramipril en monothérapie (25, 3%) et l'HCTZ en monothérapie (25,2 %). Les EI les plus fréquents (> 0,5%) survenus lors du traitement par l'association et considérés comme étant potentiellement associés au traitement étudié étaient les suivants: vertiges, céphalées, asthénie, toux, tachycardie, dysfonction érectile, dyspnée.

Dans les études à long terme, 217 des 255 patients inclus ont reçu l'association ramipril + HCTZ et parmi ceux-ci, 20 patients pendant au moins 40 semaines et 172 patients pendant au moins 50 semaines. Le profil des EI rapportés ne diffère pas de celui observé dans les études à court terme.

3.2.1 Données de tolérance recueillies après commercialisation

L'association fixe ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg reflète l'association libre déjà utilisée en pratique courante en France. Ainsi, en 2003 en France, 22 000 patients environ ont été traités par l'association libre de ramipril et d'HCTZ, dont environ 70% étaient traités avec l'HCTZ à la dose de 12,5 mg.

Le dossier comporte également les données de tolérance des associations déjà commercialisées ailleurs en Europe où le rapport de doses de ramipril + HCTZ est de 1/5 (ramipril 5 mg+ HCTZ 25 mg ; ramipril 2,5 mg + HCTZ 12,5 mg). De 1992 à 2003, chez 242 patients ont été rapporté 383 effets indésirables dont les plus fréquents (plus de 5 patients) étaient les suivants : toux, œdème angioneurotique, nausées, vertiges, élévation de la créatininémie, alopécie.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'association ramipril 5 mg+ HCTZ 12,5 mg s'avère supérieure en terme de baisse de pression artérielle à chacune des monothérapies. Cette nouvelle association permet un surcroît d'efficacité antihypertensive chez les patients non contrôlés par le ramipril 5 mg et est peu différente en terme d'efficacité de l'association ramipril 5 mg+ 25 mg. La faible dose d'HCTZ utilisée dans cette association est en accord avec les recommandations de la prise en charge de l'HTA et a l'avantage d'une meilleure tolérance.

Cette association répond aux règles d'association de 2 antihypertenseurs des recommandations nationales et internationales, et elle est justifiée par une large utilisation de cette association libre pratiquée en France. En effet, parmi les patients traités par ramipril +HCTZ, plus de 70% sont traités avec l'HCTZ à la dose de 12,5 mg. Une association fixe présentée sous forme de comprimé peut contribuer à une meilleure prise en charge thérapeutique qu'une association libre de chacune des deux monothérapies (utilisant par ailleurs un comprimé dosé à 25 mg d'HCTZ dont la sécabilité n'est pas reconnue) en particulier chez des patients hypertendus ayant souvent d'autres pathologies associées et polymédicamentés.

La majeure partie des données d'efficacité concerne l'association ramipril 5 mg et HCTZ 25 mg, commercialisée dans d'autres pays d'Europe mais pas en France. Chez des patients non-répondeurs à 5 mg de ramipril, l'ajout de 25 mg d'HCTZ permet d'obtenir un gain supplémentaire d'efficacité et augmente le nombre de répondeurs. Les résultats présentés en phase II ne démontrent pas clairement une différence d'efficacité nette entre les dosages d'HCTZ de 12,5 et 25 mg. La dose 12,5 mg d'HCTZ est une dose plus faible souvent privilégiée pour sa tolérance dans ce type d'association, en particulier au plan national, afin de limiter les effets secondaires et en particulier le risque de déshydratation et d'hypokaliémie plus faible avec cette posologie.

On note cependant l'absence d'étude clinique de phase III, spécifique au dosage revendiqué, portant sur un plus grand nombre de patients et de plus longue durée que celle de la phase II. S'il s'agissait d'une demande traditionnelle, association donnée en première intention, basée sur les essais cliniques d'efficacité avec l'association fixe aux doses préconisées, le dossier soumis ne pourrait sans

doute pas correspondre aux exigences réglementaires, car il s'appuie très largement sur une association de doses (5/25 mg) qui n'est pas celle qui fait l'objet de la demande d'AMM, et sur des données de la littérature.

Cependant l'indication revendiquée est limitée à une seconde intention en cas d'efficacité insuffisante du ramipril 5 mg seul. De plus, le contexte réglementaire de la demande est différent, et il s'agit de médicaments dont l'usage en association est bien établi depuis au moins 10 ans. Au sein de sa classe, le ramipril figure parmi les médicaments bien étudiés et les données de la littérature résumées dans le dossier confirment largement l'intérêt d'associer un diurétique thiazidique aux médicaments du système rénine-angiotensine pour augmenter leur efficacité. Cela est également souligné dans l'AMM actuelle du ramipril 5 mg : « Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé à 5 mg de ramipril, afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle ». Les effets indésirables de HCTZ sont dose-dépendants, ce qui justifie la recherche de dose minimale efficace, ce qui est le cas de la dose de 12,5 mg.

Compte-tenu du positionnement réglementaire de la demande, du caractère bien documenté de ce type d'association, et de la préférence exprimée pour une dose plus faible d'HCTZ (12,5 mg) dans une association avec 5 mg de ramipril, cette demande limitée à une seconde intention, après échec du ramipril 5 mg seul, paraît acceptable.

CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée aux laboratoires Aventis pour la spécialité pharmaceutique COTRIATEC, comprimé. Il s'agit d'une association fixe de deux principes actifs, un IEC, le ramipril à la dose de 5 mg et un diurétique thiazidique, l'HCTZ à la dose de 12,5 mg.

Cette bi-thérapie utilisant des doses sous-maximales de l'un des deux anti-hypertenseurs (HCTZ) permet d'augmenter l'efficacité du traitement tout en minimisant le risque d'effets indésirables dose-dépendants qui pourraient compromettre l'observance thérapeutique. Cette spécialité correspond à un « usage médical bien établi » ; elle présente une efficacité reconnue ainsi qu'un profil acceptable de sécurité, et elle est indiquée en seconde intention, dans le traitement de l'hypertension artérielle après échec d'une monothérapie par 5 mg de ramipril.

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour. En cas de réponse clinique insuffisante, l'intérêt d'une augmentation posologique n'a pas été évalué.