

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

### Autorisation de Mise sur le Marché

#### TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable

Juillet 2006

### INTRODUCTION

Une demande d'AMM en Procédure Nationale pour TRIATEC PRO, comprimé sécable et RAMIPRIL RPG PRO, comprimé sécable a été initialement déposée par le laboratoire AVENTIS le 20 juin 2003, un complément à ces dossiers ayant été ensuite déposé le 1<sup>er</sup> mars 2004. Une modification de la dénomination initialement proposée pour ces spécialités a été demandée, les dénominations retenues étant TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable. Ces spécialités sont des présentations multi-dosages de ramipril, contenant les dosages de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) commercialisé en France depuis 1989 d'abord dans le traitement de l'hypertension artérielle, puis depuis 1995 dans le post-infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque. Le ramipril a obtenu en 2000 une extension d'indication chez les patients présentant une pathologie ischémique confirmée, sur la base de l'étude HOPE.

TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable ont obtenu une AMM dans une indication limitée à l'initiation du traitement dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée, indication basée sur l'étude HOPE. Ce sont des conditionnements de ramipril adaptés uniquement à l'initiation du traitement dans cette indication, selon un schéma thérapeutique d'atteinte de la posologie-cible de 10 mg/jour en 30 jours, et sous réserve d'une surveillance appropriée de la tolérance.

### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable se présentent sous forme de 2 conditionnements multi-dosages qui correspondent à 30 ou 35 jours de traitement. Les 3 blisters contenus dans un étui cartonné et pliant en 4 volets (le premier volet contenant la notice et l'étiquetage) permettent :

- 1 palier de 2 semaines de traitement avec 2.5 mg/jour (14 comprimés sécables jaunes dosés à 2.5 mg),
- 1 palier de 2 semaines de traitement avec 5 mg/jour (14 comprimés sécables roses dosés à 5 mg),
- 2 à 7 jours avec la posologie cible de 10 mg (2 ou 7 comprimés sécables blancs dosés à 10 mg)

Le traitement doit ensuite être poursuivi avec par une spécialité contenant du ramipril, dosé à 10 mg, ayant cette indication.

### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques font référence aux données issues de la littérature pour le ramipril. Aucun dossier préclinique supplémentaire n'a été fourni, ce qui est acceptable compte tenu du type de demande.

### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

#### *Pharmacodynamie*

La firme a fourni un simple rappel des propriétés pharmacologiques connues du ramipril, en

mettant l'accent sur les propriétés démontrées dans le cadre de l'étude ayant justifié l'indication revendiquée (détaillée dans la partie 4.1 EFFICACITE), ce qui est acceptable.

### **Pharmacocinétique**

Deux études de bioéquivalence entre les formes comprimés sécables et les formes gélules pour les dosages de 2.5 mg et 5 mg, suivant un schéma expérimental classique (cross-over, randomisé) ont été déposées. Chaque étude a porté sur 28 sujets, traités en dose unique par 2,5 mg (1 gélule ou 1 comprimé) ou 5 mg (soit 1 gélule ou 1 comprimé), administré à jeun, avec des prélèvements plasmatiques durant 72 heures et une période de lavage thérapeutique de 5 semaines. Les produits de référence étaient ALTACE® gélule 2,5 mg ou 5 mg contre comprimé proposé dosé à 2,5 mg ou 5 mg.

La concentration de ramiprilate a été retenue comme critère principal d'évaluation. Ce choix est justifié, le ramipril étant une prodrogue et le ramiprilate étant le métabolite actif. Le dosage plasmatique de ces deux analytes a été réalisé au moyen d'une technique correctement validée et les paramètres pharmacocinétiques du ramipril et du ramiprilate ont été estimés conformément aux procédures habituelles. Leur analyse statistique a consisté en une ANOVA complétée par un test d'équivalence.

Les résultats obtenus pour les dosages de 2,5 mg et 5 mg sont résumés ci-dessous :

<b>Dosage 2, 5 mg</b>	Test comprimé 2,5 mg	Référence gélule 2,5	ANOVA ou Test NP	ICS 90 %
AUC <sub>0-72</sub> (ng.h/ml)	74,8 ∇ 20,1	74 ∇ 23,1	NS	[99 ; 106] %
Cmax (ng/ml)	2,60 ∇ 1,14	2,53 ∇ 1,1	NS	[97 ; 110] %
Tmax (h)	3,5 ∇ 1,7	3,8 ∇ 1,9	NS	-----
<b>Dosage 5 mg</b>	Test comprimé 5 mg	Référence gélule 5 mg	ANOVA ou Test NP	ICS 90 %
AUC <sub>0-72</sub> (ng.h/ml)	134 ∇ 40,8	132 ∇ 36	NS	[96 ; 106] %
Cmax (ng/ml)	10,4 ∇ 5,3	8,6 ∇ 5,5	NS	[83 ; 103] %
Tmax (h)	2,9 ∇ 1,1	2,7 ∇ 0,8	NS	-----

Ces résultats permettent de conclure à la bio-équivalence des produits comparés.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

Le dossier clinique comportait un résumé de l'étude HOPE, des données de tolérance et une justification du nouveau conditionnement.

### **4.1 Efficacité**

L'étude HOPE est un essai de morbi-mortalité cardiovasculaire multicentrique, international, randomisé, réalisé en double aveugle, qui a comparé les effets à 5 ans du ramipril à ceux d'un placebo, chez des patients à haut risque cardiovasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.

#### **Population étudiée**

Elle comportait des patients ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé mais n'ayant ni insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire gauche connue.

#### **Traitements**

Les patients étaient initialement soumis à une période en ouvert sous ramipril de 7-10 jours à la dose de 2.5 mg/jour afin de dépister les patients ayant une intolérance rénale au ramipril.

Après randomisation, ils recevaient ensuite soit un placebo soit le ramipril à la dose initiale de 2.5 mg/jour pendant 1 semaine puis 5 mg/jour pendant 3 semaines, puis 10 mg/jour au long cours. (Les patients avaient en outre 400 UI de vitamine E par jour ou un placebo).

### Critères d'évaluation :

Le critère principal était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'accident vasculaire cérébral non fatal.

Mortalité totale, revascularisations coronaires, hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou angor instable, complications du diabète étaient des critères d'évaluation secondaires.

### **RESULTATS**

10 576 patients ont participé à la période initiale ; 9297 patients âgés de plus de 55 ans ont été randomisés : 4645 patients dans le groupe ramipril et 4652 patients dans le groupe placebo.

#### Population incluse

La population incluse était en majorité de sexe masculin (73%), avait un âge moyen de 66 ans et comportait 47 % d'hypertendus et 66 % d'hypercholestérolémiques.

Elle se caractérisait par une insuffisance coronaire confirmée (n=7477/9297, 80,4 % de la population) sans dysfonction ventriculaire gauche et/ou un diabète (n=3577/9297, 38,4 % de la population, majoritairement de type II) à condition qu'il soit associé à au moins un des facteurs de risque (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, HDL-cholestérol bas, tabagisme, microalbuminurie documentée) et/ou une artérite des membres inférieurs (n=3828/9297, 41,2 % de la population) et/ou un antécédent récent d'accident vasculaire cérébral (n=1013/9297, 10,8 % de la population parmi lesquels seulement 673 étaient inclus sur ce seul diagnostic neurologique).

#### Résultats en termes d'efficacité

Après un suivi moyen de 4,5 ans, le traitement par ramipril à la dose de 10 mg par jour a permis de réduire significativement le critère principal : 14,0 % événements versus 17,8 %,  $p < 0,001$ , ce qui représente 38 événements évités pour 1000 patients traités pendant 4,5 ans.

Ont également été significativement réduits le nombre de décès cardiovasculaires (6,1 % versus 8,1 %,  $p < 0,001$ ), le nombre d'infarctus du myocarde (9,9 % versus 12,3 %,  $p < 0,001$ ), le nombre d'AVC (3,4 % versus 4,9 %,  $p < 0,001$ ), la mortalité totale (10,4 % versus 12,2 %,  $p = 0,005$ ).

Le bénéfice a été d'autant plus marqué que le niveau de pression artérielle systolique était élevé à l'inclusion (la moitié des patients étaient hypertendus) et notamment confirmé dans les sous-groupes des coronariens et des diabétiques.

#### *Critère principal de jugement et ses composantes*

	Ramipril		Placebo		Risque relatif	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Critère principal de jugement (décès CV, IDM ou AVC)	651	14,0	826	17,8	0,78	0,70 - 0,86	< 0,001
Décès CV	282	6,1	377	8,1	0,74	0,64 - 0,87	< 0,001
IDM	459	9,9	570	12,3	0,80	0,70 - 0,90	< 0,001
AVC	156	3,4	226	4,9	0,68	0,56 - 0,84	< 0,001

#### *Critères secondaires*

	Ramipril		Placebo		Risque relatif	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Mortalité totale	482	10,4	569	12,2	0,84	0,75 - 0,95	0,005
Hospitalisation pour angor	563	12,1	574	12,3	0,98	0,87 - 1,10	NS

instable							
Hospitalisation pour IC	141	3,2	160	3,5	0,88	0,71 - 1,10	NS
Revascularisation	742	16,0	852	18,3	0,85	0,77 - 0,93	0,002
Néphropathie <sup>a</sup>	117	6,5	150	8,5	0,76	0,59 - 0,96	0,023

<sup>a</sup>: apparition d'une macroprotéinurie ou insuffisance rénale nécessitant une dialyse (critère analysé dans le sous groupe des patients diabétiques, comme indiqué dans le protocole).

## 4.2 Posologie

La posologie retenue consiste en une dose initiale de 2,5 mg/jour de ramipril, en une prise. Dans tous les cas, si la tolérance tensionnelle le permet, la dose sera augmentée après 2 à 4 semaines à 5 mg/ jour en une prise, puis après un nouveau palier de 2 à 4 semaines, à 10 mg/ jour en une prise. Cette dose-cible sera poursuivie au long cours. Il est précisé que cette spécialité ne convient pas au traitement au long cours.

Les membres du groupe de travail ont souligné que le schéma posologique proposé n'était pas exactement celui de HOPE. En effet, au cours de cette étude, le traitement était débuté à 2,5 mg pendant une semaine (et non 2 semaines) puis 5 mg pendant 3 semaines (et non 2 semaines) et enfin 10 mg au long cours. Le pourcentage de patients ayant effectivement reçu cette dose de 10 mg était de 82.9 % à 1 an, 74.6 % à 2 ans, 70.9 % à 3 ans, 62.4 % à 4 ans et 65 % à la dernière visite. Le schéma retenu prolonge donc d'une semaine la phase à 2,5 mg et raccourcit d'une semaine la phase à 5 mg.

Il convient cependant de noter que le schéma posologique retenu dans l'AMM du ramipril ayant l'indication de HOPE et enregistré en procédure nationale ne reprend pas non plus exactement celui de HOPE puisque les paliers à 2,5 et 5 mg peuvent durer de 2 à 4 semaines selon le choix des praticiens.

Il est peu vraisemblable que ces modifications aient une importance et le schéma retenu paraît plus facile à réaliser au plan pratique.

En conséquence, par rapport à la demande initiale de la firme, le groupe a simplement souhaité préciser que ces 2 spécialités étaient adaptées uniquement à l'initiation du traitement selon un schéma thérapeutique d'atteinte de la posologie-cible de 10 mg/jour en 30 jours, ceci sous réserve d'une surveillance appropriée de la tolérance. Il a également été précisé que, si une augmentation plus progressive de la posologie était nécessaire, il existait des conditionnements plus adaptés.

## 4.3 Tolérance

Les données de tolérance du ramipril depuis sa première mise sur le marché en France en 1989, ont été fournies. (Le ramipril a été depuis commercialisé dans la plupart des pays du monde). Selon les éléments disponibles au 01/10/02, d'après le nombre de lots thérapeutiques vendus, on pouvait estimer l'exposition à 68,2 millions de patients-années. Les événements notifiés sont ceux attendus avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Le groupe a souligné que dans l'étude HOPE, une évaluation de la tolérance clinique (tension artérielle) et biologique (créatininémie) était effectuée avant chaque augmentation de posologie, ce qui n'est cependant pas précisé dans les RCP actuels des autres spécialités de ramipril ayant l'indication basée sur HOPE. Il paraissait donc difficile d'exiger l'ajout de cette précision pour ces seuls conditionnements spécifiques à HOPE.

Cependant, le groupe a souhaité modifier le libellé proposé pour ces 2 spécialités en ajoutant une information sur la nécessité d'une surveillance appropriée de la tolérance.

## 4.4 Justification du conditionnement

Les données d'un observatoire épidémiologique ont suggéré qu'en pratique, dans l'indication basée sur HOPE, la posologie-cible de 10 mg par jour était rarement atteinte : d'après les données fournies, seul 1 patient sur 4 traités aujourd'hui par le ramipril dans l'indication de

HOPE, le serait à 10 mg par jour. Or la posologie validée de 10 mg par jour correspond à la dose atteinte et suivie au long cours dans l'étude HOPE qui soutient cette indication. L'absence d'atteinte de la posologie cible de 10 mg par jour et la poursuite au long cours d'un dosage plus faible n'ayant pas prouvé son efficacité dans l'indication de HOPE pourraient correspondre à une perte de chance pour les patients.

Ces nouvelles présentations multidosages spécifiques à l'indication obtenue sur la base de l'étude HOPE permettraient d'aider/d'inciter le clinicien à respecter le schéma posologique d'initiation du traitement avec augmentation progressive de la dose jusqu'à 10 mg par jour. Accessoirement, cette nouvelle présentation apporterait également un avantage en terme de sécurité grâce à cette présentation et aux couleurs différentes des comprimés.

Par ailleurs, en cas d'intolérance tensionnelle, le maintien de la posologie à une dose inférieure resterait possible grâce à la sécabilité des comprimés. Le maintien de la commercialisation de conditionnements plus « classiques » de ramipril permet par ailleurs, aux cliniciens qui le souhaiteraient, d'augmenter la posologie plus progressivement, si jugé nécessaire.

## **5. RAPPORT BENEFICE RISQUE**

Dans l'étude HOPE, le ramipril, administré au long cours à la dose-cible de 10 mg par jour, a significativement amélioré la survie dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée (notamment les coronariens et les diabétiques). Dans cette étude, le rapport bénéfique/risque du ramipril, lorsqu'il est administré à la dose-cible de 10 mg par jour, après une période d'adaptation posologique initiale, est très positif. Il est donc important d'atteindre cette posologie cible.

Le groupe a estimé qu'il n'y avait pas de raison scientifique de refuser une AMM pour ce conditionnement spécifique à l'indication de l'étude HOPE ; cette indication figure déjà dans les RCP de certaines spécialités de ramipril. Cette demande ne pose pas de problème scientifique dans la mesure où l'AMM reprend les termes de l'indication accordée pour les spécialités de ramipril ayant l'indication de prévention cardiovasculaire basée sur les résultats de l'étude HOPE et enregistrées en procédure nationale. Ces nouveaux conditionnements présentent seulement des avantages et inconvénients potentiels.

Les avantages potentiels tiennent au fait qu'ils pourraient, dans une certaine mesure, pousser les prescripteurs (et les patients) à aller jusqu'à la posologie ayant montré son efficacité dans l'étude HOPE, c'est à dire 10 mg par jour, ce qui ne semble pas être le cas pour une majorité de patients actuellement. Il est à noter toutefois qu'aucun élément fourni ne permet d'étayer objectivement cette hypothèse. De plus, le groupe de travail a estimé que la réticence des médecins à prescrire au long cours 10 mg de ramipril dans l'indication de prévention basée sur l'étude HOPE pourrait être liée à la crainte d'incidents en termes de tolérance clinique ou biologique (tension artérielle et créatininémie).

Au titre des inconvénients potentiels, on pourrait reprocher à ces conditionnements de standardiser l'initiation du traitement et d'induire une certaine rigidité dans le schéma d'adaptation de la posologie initiale pouvant potentiellement exposer à des risques supplémentaires d'hypotension. Le groupe a souligné que ce conditionnement pouvait ne pas convenir à tous les patients, certains d'entre eux pouvant nécessiter des paliers plus longs, pour des raisons de tolérance.

Le groupe a noté que les paliers de posologie retenus pour ces 2 spécialités utilisés n'étaient pas strictement identiques à ceux de l'étude HOPE. Cependant, ces paliers de posologie correspondent à ceux des RCP des autres spécialités de ramipril qui ont l'indication de HOPE enregistrées en procédure nationale, et il a été jugé peu vraisemblable que ces différences par rapport à HOPE aient une importance clinique.

TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable sont donc adaptés à l'initiation du traitement selon un schéma thérapeutique d'atteinte de la posologie-cible de 10 mg/jour, en 30 jours, sous réserve d'une surveillance appropriée de la tolérance.

## **CONCLUSION**

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée pour les spécialités pharmaceutiques TRIATECKIT, comprimé sécable et RAMIKIT, comprimé sécable dans le traitement dans la « *Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. Dans cette population, un traitement par ramipril au long cours a significativement amélioré la survie selon l'étude HOPE (Cf. rubrique 5.1).* »

Ces spécialités sont adaptées à l'initiation du traitement selon un schéma thérapeutique d'atteinte de la posologie-cible de 10 mg/jour, en 30 jours. Pour une adaptation de la posologie initiale plus progressive, il existe des conditionnements plus adaptés.

Cette spécialité ne convient pas au traitement au long cours.