



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 janvier 2008

BIOCOVERSYL 2,5 mg, comprimés

B/30 (CIP 366 587-5) ; B/90 (CIP 366 590-6) ; B/100 (CIP 566 163-4)

BIOCOVERSYL 5 mg, comprimés

B/30 (CIP 366 595-8) ; B/90 (CIP 366 598-7) ; B/100 (CIP 566 166-3)

BIOCOVERSYL 10 mg, comprimés

B/30 (CIP 366 603-0) ; B/90 (CIP 366 607-6) ; B/100 (CIP 566 170-0)

Laboratoires SERVIER

Périndopril arginine

Liste I

Date des AMM (reconnaissance mutuelle) : 25 novembre 2004

Date des rectificatifs d'AMM : 30 janvier 2007 (Extension d'indication « Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation »)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/30 ; B/90) et Collectivités (B/30 ; B/90 ; B/100).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Perindopril arginine

1.2. Indications

- Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique
- Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

1.3. Posologie

Il est recommandé de prendre BIOCOVERSYL, comprimé pelliculé en une prise quotidienne le matin avant le repas.

La posologie doit être adaptée au profil du patient et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle

BIOCOVERSYL peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec BIOCOVERSYL, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par BIOCOVERSYL.

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par BIOCOVERSYL devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de BIOCOVERSYL sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale.

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'initier le traitement par BIOCOVERSYL, généralement utilisé en association avec un diurétique non épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale.

Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par BIOCOVERSYL. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par BIOCOVERSYL.

Maladie coronaire stable

Le traitement par BIOCOVERSYL devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée.

Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 «adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale»).

La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

- Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg les jours de dialyse

* la clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

- Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- Utilisation pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant et chez l'adolescent. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

C : Système cardio-vasculaire
 09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
 A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
 A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
 04 : Perindopril

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables :
 COVERSYL (périndopril)

2.2.2. Médicaments non strictement comparables :

Ce sont tous les autres IEC :

- bédazipril : BRIEM, CIBACENE,
- captopril : CAPTOLANE, LOPRIL et leurs génériques ,
- cilazapril : JUSTOR,
- énalapril : RENITEC et ses génériques,
- fosinopril : FOZITEC et ses génériques,
- imidapril : TANATRIL,
- lisinopril : PRINIVIL, ZESTRIL et leurs génériques,
- moexipril : MOEX,
- quinalapril : ACUITEL, KOREC,
- ramipril : TRIATEC et ses génériques,
- trandolapril : ODRIK, GOPTEN
- zofénopril : ZOFENIL, TEOULA

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque symptomatique ou en prévention secondaire chez des patients ayant une maladie coronaire : antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, sartans et statines.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier BIOCOVERSYL, repose sur les données issues de :

- quatre études de pharmacocinétique et une étude de toxicité (4642) réalisées chez l'animal,
- une étude de cinétique et une étude de bioéquivalence (06490) entre le sel de périndopril tert-butylamine (COVERSYL) et le sel de périndopril arginine (BIOCOVERSYL) réalisées chez l'homme.

L'étude 06490 a démontré la bioéquivalence des deux sels sur les paramètres cinétiques étudiés (Cmax, Tmax, aire sous la courbe, demi-vie).

Ces paramètres ont été comparés après une administration unique de COVERSYL 8 mg par jour versus BIOCOVERSYL 10 mg par jour.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (<1%) ont été les suivants : céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie, trouble visuel, acouphène, hypotension et effets liés à l'hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleur abdominale, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, constipation, rash, prurit, crampe musculaire, asthénie.

Des augmentations d'urémie et de créatininémie plasmatique, une hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement peuvent se produire, en particulier en présence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie a rarement été rapportée.

Essais cliniques :

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le périndopril, une hypotension a été

observée chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous périndopril que sous placebo, respectivement 6 % (n= 366) versus 2,1 % (n=129).

Ces événements indésirables sont ceux observés lors du traitement par COVERSYL.

3.3. Conclusion

L'étude 06490, a montré la bioéquivalence entre le sel de périndopril tert-butylamine (COVERSYL) et le sel de périndopril arginine (BIOCOVERSYL).

Selon l'AMM, les indications de BIOCOVERSYL sont les suivantes :

- Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique
- Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Les études fournies dans le dossier ne permettent pas de documenter l'efficacité de BIOCOVERSYL dans ces indications.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par BIOCOVERSYL dans cette indication est important .

Insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est une affection qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par BIOCOVERSYL dans cette indication est important

Maladie coronaire stable :

Les affections concernées par cette indication peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par BIOCOVERSYL dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BIOCOVERSYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COVERSYL.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Hypertension artérielle^{1,2}

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

La réduction du risque cardio-vasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée.

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, certains bêta-bloquants, certains inhibiteurs calciques, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion et certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la morbidité cardio-vasculaire dans les essais cliniques.

Ces médicaments peuvent donc être proposés en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué.

Insuffisance cardiaque³

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a pour objectif de soulager les symptômes, ralentir ou arrêter la progression de la maladie et réduire le risque de morbidité cardio-vasculaire.

La prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique associe des mesures hygiéno-diététiques, des traitements médicamenteux ainsi que des interventions par cathéter et/ou chirurgicales. Les IEC, les diurétiques, les bêtabloquants et les sartans ont fait preuve de leur efficacité dans ces situations.

Maladie coronaire stable^{4,5,6}

La prise en charge des patients coronariens repose sur une prise en charge globale associant :

- la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m²), diabète (valeur cible HbA1C < 7%), dyslipidémies (valeur cible LDL-c < 100 mg/dl) et hypertension artérielle (valeur cible < 140/90 mm Hg ou < 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux).
- l'activité physique : 30 minutes par jour,
- la prévention des complications cardiovasculaires.

La réduction des événements cardiaques chez les patients coronariens stables peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs – bêta-bloquants et IEC, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, ...), visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires et participant à la prévention des complications cardiovasculaires.

1 « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » Recommandations HAS, juillet 2005.

2 Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC), Journal of hypertension 2007 ; 25 :1013-85.

3 Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, Société Européenne de Cardiologie. « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ». Arch Mal Cœur Vaisseaux, 2006, 99 (Suppl 2), 79.

4 "The Task Force ACE inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease" European Heart Journal 2004;25:1454-1470.

5 « AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : update 2006 », Circulation 2006 ;113 :2363-72.

6 "The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris" European Heart Journal 2006;25:1454-1470.

L'administration au long cours d'IEC⁵ ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité est recommandée chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq à 40 %), hypertension, diabète ou atteinte rénale chronique. Les IEC peuvent également être proposés aux autres patients coronariens.

Dans l'étude EUROPA, l'efficacité du périndopril (COVERSYL) a été démontrée sur un critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré lorsque ce médicament est utilisé en prévention secondaire chez des patients coronariens stables ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation sans dysfonction ventriculaire.

4.4. Population cible

Hypertension artérielle :

Selon la CNAMTS, la prévalence de l'HTA traitée serait de l'ordre de 10,5 millions de patients (Source EPAS, CNAMTS octobre 2007).

Insuffisance cardiaque :

Les malades relevant de BIOCOVERSYL sont ceux ayant une insuffisance cardiaque stable, légère à sévère (formes très évoluées exclues).

On estime actuellement en France à 500 000 le nombre de personnes atteintes d'insuffisance cardiaque dont 10 % sont asymptomatiques et 10% sont « instables » ou à un stade très évolué.

La population cible de BIOCOVERSYL dans cette indication est donc de l'ordre de 400 000 personnes.

Maladie coronaire :

La population cible pouvant bénéficier plus particulièrement du périndopril est constituée par les patients coronariens stables ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation sans dysfonction ventriculaire.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'incidence annuelle des IDM hospitalisés serait d'environ 80 000 cas en France (registre Fast MI 2006). Parmi eux, la mortalité dans les dix premiers jours serait d'environ 5% (registre Fast MI 2006). Les survivants représenteraient ainsi environ 76 000 patients par an.
- Parmi les patients ayant un infarctus 20% (registre Fast MI 2006) auraient une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Les patients sans signe d'insuffisance cardiaque représentent donc environ 64 000 patients par an.
- Selon les registres nationaux, 120 000 patients ont bénéficié d'une procédure de revascularisation hors infarctus en 2006.

Sur ces bases, la population cible de COVERSYL dans cette nouvelle indication serait comprise entre 64 000 et 184 000 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

La Commission précise que le conditionnement trimestriel est approprié pour les situations cliniques relevant de traitements prolongés et chez des patients stabilisés.

Taux de remboursement : 65%