



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 novembre 2006

PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP 371 676-2)
B/100 (CIP 567 208-1)

PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP 371 679-1)
B/100 (CIP 567 209-8)

Laboratoires SERVIER

ivabradine

Liste I

Date de l'AMM : 25 octobre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : ivabradine

1.2. Indication

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants.

1.3. Posologie

Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au cours des repas.

Utilisation chez le sujet âgé :

L'ivabradine ayant été étudiée chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006 :

C : Système cardiovasculaire
01 : Médicaments en cardiologie
E : Autres médicaments en cardiologie
B : Autres médicaments en cardiologie
17 : Ivabradine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : premier médicament de cette classe thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Les patients avec angor stable ayant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants peuvent se voir proposer des inhibiteurs calciques, en particulier bradycardisants (diltiazem, vérapamil).

Autres médicaments : dérivés nitrés, nicorandil.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été analysée dans quatre études randomisées en double-aveugle (deux versus placebo, une versus aténolol et une versus amlodipine). Ces études ont des caractéristiques communes en termes de :

- Critères d'inclusion : hommes et femmes de 18 à 75 ans avec un angor d'effort stable depuis au moins 3 mois.
- Critères de non inclusion : angor instable ou de Prinzmetal, infarctus du myocarde ou pontage aorto-coronariens récents, insuffisance cardiaque stade III ou IV, hypotension artérielle ou hypertension artérielle non contrôlée, affection hépatique (ALAT > 3 X N) ou rénale (créatinine > 180 micromol/l), anémie (HB < 10 g/dl),...
- Efficacité évaluée à l'aide d'un test de tolérance à l'effort (ETT) sur bicyclette ou tapis.
- Critères de jugement : durée totale d'exercice (TED), délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm (TST), délai d'apparition de l'angor limitant (TLA) et temps d'apparition de la douleur angineuse (TAO) ; fréquence cardiaque
- Les caractéristiques des patients inclus ont été les suivantes : âge moyen d'environ 60 ans, proportion d'hommes d'environ 85%, traitement antérieur par bêtabloquants chez environ 60% des patients (les bêtabloquants ont été stoppés lors de la période de run-in précédant les études)
- Durée des études variant de deux semaines à 4 mois.

L'efficacité à un an a été étudiée en tant que critère secondaire dans trois autres études de tolérance, ouvertes, non décrites dans le présent avis. Selon l'EMEA, ces études montreraient que la fréquence cardiaque reste basse et qu'il y a une diminution des crises d'angor chez ces patients.

a. Etude versus placebo (CL2-009) ¹

Objectif : comparer l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de 3 doses d'ivabradine [2,5 mg X 2/j (n=64) ; 5 mg X 2/j (n=59) ; 10 mg X 2/j (n=66)] à celles du placebo (n=68), chez des patients avec angor stable.

Méthodologie :

- étude de phase II, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle
- critères de jugement : TST, TLA, TAO, tels que définis plus haut, avant et après un traitement de deux semaines. Une comparaison des deux groupes a également été réalisée (les différences significatives figurent en gras)

Résultats :

		N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport au placebo et IC à 95%
Critère : TST	Placebo	68	9,0	
	2,5 mg X 2 /j	64	32,0	23,0 [-7,6; 53,5]
	5 mg X 2/j	59	44,1	35,2 [4,0; 66,3]
	10 mg X 2/j	66	46,2	37,2 [6,9;67,5]
Critère: TLA	Placebo	68	12,7	
	2,5 mg X 2 /j	64	22,5	9,8 [-14,4; 33,9]
	5 mg X 2/j	59	27,2	14,5 [-10,1; 39,2]
	10 mg X 2/j	66	40,8	28,1 [4,1; 52,0]

¹ Borer J.S. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. Circulation. 2003; 107:817-823

Critère : TAO	Placebo	68	24,7	
	2,5 mg X 2 /j	64	37,6	13,0 [-15,8; 41,8]
	5 mg X 2/j	59	38,8	14,2 [-15,3; 43,6]
	10 mg X 2/j	66	69,4	44,7 [16,1; 73,3]

Dans cette étude de courte durée, l'ivabradine a produit une diminution de la fréquence cardiaque et a montré une efficacité anti-ischémique et anti-angineuse aux doses de 5 et surtout de 10 mg X 2/j, par rapport au placebo. Le suivi en ouvert pendant 3 mois a montré le maintien de l'efficacité, la bonne tolérance du médicament et l'absence d'effet rebond à l'arrêt brutal.

b. Etude versus aténolol (CL3-017)²

Objectif : comparer l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de l'ivabradine 7,5 mg X 2/j (n=300) et 10 mg X 2/j (n=298) à celles de l'aténolol (n=286), chez des patients avec angor stable.

Méthodologie :

- étude de non-infériorité versus aténolol, randomisée, en double aveugle. La non-infériorité était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était supérieure à - 35 secondes.
- deux périodes : pendant la première (1 mois) les patients ont reçu des posologies réduites d'ivabradine et d'aténolol. Une titration jusqu'aux posologies décrites plus haut a ensuite été réalisée et maintenue pendant 3 mois.
- critère principal de jugement : mesure du TED après 4 mois de traitement.

Résultats :

		N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport à aténolol et IC à 95%
Critère : TED	Iva : 7,5 mg X 2/j	300	86,8	10,2 [-8,28 ; 28,8]
	Iva : 10 mg X 2/j	298	91,7	15,7 [-2,9 ; 34,25]
	Ate :100 mg X1/j	286	78,8	
Critère : TLA	Iva : 7,5 mg X 2/j	300	91,8	9,3 [-9,6 ; 28,3]
	Iva : 10 mg X 2/j	298	96,9	15,0 [-3,9; 34,0]
	Ate :100 mg X1/j	286	85,4	
Critère : TAO	Iva : 7,5 mg X 2/j	300	145,2	12,1 [-10,5; 34,7]
	Iva : 10 mg X 2/j	298	139,6	10,1 [-12,5; 32,8]
	Ate :100 mg X1/j	286	135,2	
Critère: TST	Iva : 7,5 mg X 2/j	300	98,0	4,3 [-16,8 ; 25,3]
	Iva : 10 mg X 2/j	298	86,9	-3,3 [-24,4 ; 17,78]
	Ate :100 mg X1/j	286	95,6	
Fréquence cardiaque au repos (bpm)	Iva : 7,5 mg X 2/j	300	-14,3 bpm	2,1 [0,6 ; 3,7]
	Iva : 10 mg X 2/j	298	-14,3 bpm	1,1 [-0,4 ; 2,7]
	Ate :100 mg X1/j	286	-15,6 bpm	

Cette étude d'une durée de 4 mois a montré la non-infériorité de l'ivabradine 7,5 et 10 mg X 2/j par rapport à l'aténolol 100 mg/j sur les critères érgométriques cités plus haut. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux posologies d'ivabradine.

2 Tardif J-C et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. European Heart Journal (2005) 26, 2529-2536

c. Etude versus amlodipine (CL3-023)

Objectif : comparer l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de l'ivabradine 7,5 mg X 2/j (n=381) et 10 mg X 2/j (n=376) à celles de l'amlodipine (n=398), chez des patients avec angor stable.

Méthodologie :

- étude de non-infériorité versus amlodipine, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 mois. La non-infériorité était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était supérieure à - 30 secondes.
- critère principal de jugement : mesure du TED par rapport à l'amlodipine au creux de l'activité du médicament, après 3 mois de traitement.

Résultats :

		N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport à amlodipine et IC à 95%
Critère : TED	Iva : 7,5 mg X 2/j	381	27,6	-1,8 [-14,6 ; 11,0]
	Iva : 10 mg X 2/j	376	21,7	-6,6 [-19,5 ; 6,3]
	Amlo :10 mg X1/j	398	31,2	
Critère : TLA	Iva : 7,5 mg X 2/j	381	29,9	-1,2 [-14,1 ; 11,7]
	Iva : 10 mg X 2/j	376	22,9	-6,9 [-19,9; 6,0]
	Amlo :10 mg X1/j	398	32,7	
Critère : TAO	Iva : 7,5 mg X 2/j	381	64,7	-0,6 [-15,2; 14,0]
	Iva : 10 mg X 2/j	376	59,7	-4,6 [-19,2; 10,0]
	Amlo :10 mg X1/j	398	66,6	

Cette étude de 3 mois a montré la non-infériorité de l'ivabradine 7,5 et 10 mg X 2/j par rapport à l'amlodipine 10 mg/j sur les critères érgométriques cités plus haut. Selon l'agence Européenne (EMA) les résultats de cette étude peuvent être critiqués en termes de robustesse, principalement du fait de la limite de non-infériorité de 30 secondes, considérée comme trop large.

d. Etude versus placebo en association à l'amlodipine (CL3-018)

Objectif : comparer l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de l'ivabradine 5 mg X 2/j (n=222) et 7,5 mg X 2/j (n=229) à celles du placebo (n=236), chez des patients ayant un angor stable symptomatique et déjà traités par amlodipine 10 mg/j.

Méthodologie :

- étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 mois
- critère principal de jugement : efficacité (TED au creux du traitement) de l'association ivabradine + amlodipine par rapport à celle de l'association placebo + amlodipine.

Résultats :

		N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport au placebo et IC à 95%
Critère : TED	Placebo	222	52,5	
	Iva 5 mg X 2 /j	229	62,4	13,1 [-8,3; 34,4]
	Iva 7,5 mg X 2/j	236	58,3	7,5 [-13,7; 28,7]
Critère: TST	Placebo	222	74,9	
	5 mg X 2 /j	229	84,5	13 [-12,9 ; 38,8]
	7,5 mg X 2/j	236	81,6	9,9 [-15,7 ; 35,4]
Critère : TAO	Placebo	222	89,9	
	5 mg X 2 /j	229	105,2	18,7 [-6,7 ; 44,1]
	7,5 mg X 2/j	236	104,9	15,4 [-9,8 ; 40,6]

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients au creux de l'activité du médicament (critère principal de jugement), alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (critère secondaire de jugement). Ainsi, l'ajout de l'ivabradine ne semble pas apporter de gain d'efficacité aux patients déjà traités par amlodipine seule.

3.2. Effets indésirables

Procoralan a été étudié chez près de 2 900 patients lors d'essais cliniques de phase II et III (les quatre études décrites plus haut ainsi que trois études ayant eu comme objectif principal l'analyse de la tolérance).

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés avec l'ivabradine ont été dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

Selon l'EMA, les études disponibles ont mis en évidence davantage d'effets indésirables sous ivabradine que sous aténolol mais autant d'effets indésirables que sous amlodipine.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques ont été les suivants :

- Phénomènes lumineux visuels (phosphènes) : rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel, d'intensité légère à modérée, provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Ils ont disparu le plus souvent au cours du traitement (77,5 % des cas) ou à son arrêt. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes.
- Troubles cardiovasculaires : bradycardie : 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. Parmi eux, 0,5 % ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm ; bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (BAV I) ; extrasystoles ventriculaires
- Troubles généraux : céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement ; sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'ivabradine ont été évaluées dans quatre études comparatives (deux versus placebo, une versus aténolol et une versus amlodipine) et dans trois études non comparatives ayant comme objectif principal la tolérance.

Par rapport au placebo, l'ivabradine a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque et a montré une efficacité antiangoreuse et anti-ischémique sur des critères érgométriques. Le suivi en ouvert a montré le maintien de l'efficacité, la bonne tolérance et l'absence d'effet rebond à l'arrêt brutal du médicament.

Par rapport à l'aténolol 100 mg/j, l'ivabradine 7,5 et 10 mg X 2/j s'est montrée non inférieure sur des critères érgométriques d'efficacité. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux posologies d'ivabradine. Selon l'EMA, les études disponibles ont mis en évidence davantage d'effets indésirables avec l'ivabradine qu'avec l'aténolol.

Par rapport à l'amlodipine 10 mg/j, l'ivabradine 7,5 et 10 mg X 2/j s'est montrée non inférieure sur les critères érgométriques d'efficacité, avec une fréquence des effets indésirables non différente.

Chez des patients prenant déjà de l'amlodipine, une étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre deux groupes de patients chez qui on avait rajouté un placebo ou de l'ivabradine.

Aucune étude n'est disponible versus les autres inhibiteurs calciques (notamment diltiazem et vérapamil). Aucune étude n'a inclus spécifiquement des patients avec contre-indications ou intolérance aux bêtabloquants.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'angor chronique stable constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité / effets indésirables du PROCORALAN, tel que établi dans les études disponibles, est important.

PROCORALAN est un traitement à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récives des crises angineuses.

PROCORALAN est un traitement de deuxième intention, à utiliser en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants.

Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par les inhibiteurs calciques, en particulier bradycardisants. Un besoin thérapeutique existe chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique contre-indiquant l'emploi des ces médicaments.

Intérêt en termes de santé publique :

L'angor chronique stable est une situation pathologique fréquente et grave. La population susceptible de bénéficier d'un traitement par PROCORALAN étant limitée aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ne pouvant bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques bradycardisants, son fardeau en termes de santé publique peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des cardiopathies ischémiques est un besoin en santé publique (priorité GTNDO³), mais on ne peut pas considérer que l'apport de PROCORALAN dans la population restreinte des patients angineux avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ne pouvant bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques bradycardisants, réponde à une priorité de santé publique.

Compte tenu des résultats des études disponibles portant sur des critères intermédiaires (ergométriques), un impact est attendu sur la douleur et la qualité de vie. La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée, en particulier du fait du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des études.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La Commission de la Transparence considère que PROCORALAN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.

3 GTNDO: Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie⁴, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiqués chez le coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses.

Il fait appel, en première intention, aux bêtabloquants qui réduisent les besoins en oxygène du myocarde par la conjonction d'un effet bradycardisant chronotrope négatif, inotrope négatif et d'une légère diminution de la pression artérielle systolique, et à la revascularisation par angioplastie et/ou au pontage aorto-coronarien chez les patients qui résistent au traitement médical.

Les antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), les dérivés nitrés retard et le nicorandil peuvent être utilisés seuls ou en association aux bêtabloquants et surtout en deuxième intention, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêtabloquants.

L'ivabradine peut être utilisée en tant que traitement de deuxième intention chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants, ainsi qu'une contre-indication aux inhibiteurs calciques bradycardisants.

Il n'est pas recommandé d'associer l'ivabradine aux inhibiteurs calciques bradycardisants ou aux bêtabloquants.

4.4. Population cible

La population cible de l'ivabradine est représentée par les patients avec angor stable chronique présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Une prévalence de l'angor stable d'environ 2% à 2,5% dans la population générale (Base Datamonitor, 2002 ; Montaye, 2006 ; ESC, 2006), soit environ 1,3 à 1,5 million de personnes en France
- Parmi eux, environ 10% à 20% (registre Crussade 2005 ; Lindenauer, 2005 ; Daly, 2005) présenteraient une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants.

Sur ces bases, la population cible de PROCORALAN serait d'environ 130 000 à 300 000 patients.

Parmi ces patients, environ 20% (avis d'expert) auraient une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants, soit une population de 26 000 à 60 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

La Commission souhaite être informée des résultats des études en cours et notamment ceux de l'étude BEAUTIFUL dès qu'ils seront disponibles.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4 Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology, 2006.