

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 21 janvier 2015
a fait l'objet d'une audition lors de la Commission du 3 juin 2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 371 676 2 8)

PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 371 679 1 8)

Laboratoire **SERVIER**

DCI	ivabradine
Code ATC (2014)	C01EB17 (autre médicament de cardiologie)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« Traitement symptomatique de l'angor stable chronique¹. L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants (<i>indication non remboursable</i>) »

¹ Une restriction de l'indication aux patients **ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm** a été ajoutée à l'issue de la réévaluation menée par le PRAC (avis du 6/11/2014) suite aux résultats de l'étude SIGNIFY.

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 25 octobre 2005 Pays membre rapporteur : Pays-Bas Rectificatif intégrant les données de l'étude SIGNIFY : avis de l'EMA en date du 6/11/2014 (rectificatif d'AMM validée par le CHMP le 20/11/2014 et approuvée par la Commission Européenne le 15/01/2015). L'AMM est accompagnée d'un PGR (dernière version validée le 15/01/2015)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2014 C Système cardio-vasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01E Autres médicaments en cardiologie C01EB Autres médicaments en cardiologie C01EB17 Ivabradine

02 CONTEXTE

Considérant les données cliniques récentes issues de l'étude SIGNIFY mentionnant notamment une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients avec angor stable traités par ivabradine versus placebo, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités PROCORALAN 5 et 7,5 mg (ivabradine).

Ces spécialités ont fait l'objet d'un examen par la Commission de la transparence en 2012 en vue de son inscription dans une extension d'indication dans le « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm » qui a rendu un avis défavorable au remboursement (SMR insuffisant) en date du 6 juin 2012 ; la demande d'inscription avait alors été retirée par le laboratoire.

Suite aux résultats une réévaluation du rapport bénéfice risque de PROCORALAN chez les patients avec angor stable a été réalisée par l'EMA. Un avis a été rendu en date du 6/11/2014 et des modifications du RCP comprenant notamment une restriction de l'indication aux patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm a été intégrée au RCP (cf. paragraphe 03).

L'indication « Insuffisance cardiaque » qui a obtenu un SMR important en date du 19 septembre 2012, n'est pas réévaluée dans cet avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les modifications incluses dans le RCP suite aux résultats de l'étude SIGNIFY et la réévaluation de l'EMA apparaissent en gras ou barrées.

Traitement ~~symptomatique de la maladie coronaire~~ l'angor stable chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal **ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm**. L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants,
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants (*indication non remboursable*), ~~et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.~~

Traitement de l'insuffisance cardiaque (indication non concernée par cet avis):

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (cf Pharmacodynamie). »

04 POSOLOGIE

Posologie

Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg.

Traitement symptomatique de la maladie coronaire l'angor stable chronique

« Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ~~habituellement recommandée est~~ **ne doit pas dépasser** de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour **chez les patients de moins de 75 ans**. Après trois à quatre semaines de traitement, **si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm**, la posologie peut être augmentée à **la dose supérieure pour les patients recevant 2.5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour,** ~~en fonction de la réponse thérapeutique.~~

Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement.

En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé.

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. **Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4. du RCP)**

Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent **malgré la diminution de la dose** (voir rubrique 4.4 du RCP). »

05 CONTRE-INDICATIONS

Suite à la réévaluation de l'EMA, les modifications ont été les suivantes (en gras) les autres contre-indications demeurent inchangées.

- « Fréquence cardiaque de repos inférieure à ~~60~~**70** battements par minute avant le traitement
- **Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants (voir rubrique 4.5) »**

06 MISES EN GARDES SPECIALES

Suite à la réévaluation de l'EMA, les modifications ont été les suivantes (en gras) les autres mises en garde demeurent inchangées.

« Absence de bénéfice sur la morbidité dans l'angor stable chronique : Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde ou mortalité cardiovasculaire) (voir rubrique 5.1).

Mesures de la fréquence cardiaque : Etant donné que la fréquence cardiaque peut considérablement fluctuer au cours du temps, des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos :

- avant d'initier un traitement par ivabradine,
- lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée.

Cette mise en garde s'applique aussi aux patients ayant une fréquence cardiaque basse, en particulier lorsque celle-ci descend en dessous de 50 battements par minute, ou après une diminution de posologie (voir rubrique 4.2).

Arythmies cardiaques : L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal.

Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine (voir rubrique 4.8). La fibrillation auriculaire a été plus fréquente chez les patients utilisant de façon concomitante de l'amiodarone ou un puissant anti-arythmique de classe I.

Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que, exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin traitant s'ils surviennent. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré [...].

Utilisation chez les patients avec un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré : L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré (BAV II).

Utilisation chez les patients présentant une bradycardie : L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients **ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement** (voir rubrique 4.3). Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque

au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.2).

Association avec les inhibiteurs calciques : L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltiazem **est contre-indiquée** (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine, tel que l'amlodipine n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (voir rubrique 5.1). »

07 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3}

L'angor stable est la manifestation clinique de l'ischémie myocardique dû à un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène, souvent à l'effort. Ce déséquilibre est le plus souvent dû à une atteinte athéromateuse oblitérante des artères coronaires. Il survient principalement après 50 ans et plus fréquemment chez l'homme, favorisé par les facteurs de risque associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, obésité, hérédité.

Le diagnostic doit être précoce afin d'organiser la prise en charge de la coronaropathie athéromateuse, et prévenir des complications éventuelles, à savoir : syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+), infarctus du myocarde, troubles du rythme, ischémie chronique entraînant une insuffisance cardiaque ou mort subite.

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine...) qui sont indiquées chez le patient 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, 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 (antagonistes non bradycardisants et dérivés nitrés) et surtout en deuxième intention, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêtabloquants.

RANEXA (ranolazine) (non remboursable à ce jour) peut être utilisé chez les patients avec angor stable mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques. Suite à la réévaluation de PROCORALAN (ivabradine) par l'EMA, et son avis en date du 6/11/2014 (rectificatif d'AMM validée par le CHMP le 20/11/2014 et approuvée par la Commission Européenne le 15/01/2015), l'indication est désormais :

Traitement symptomatique de l'angor stable : L'AMM précise que l'ivabradine est indiquée dans le « traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants,
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants. »

² ESC Guidelines 2006. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006;27:2902-3.

³ ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

08 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

08.1 Médicaments

Compte-tenu des propriétés pharmacologiques bradycardisantes de l'ivabradine, les comparateurs cliniquement pertinents pouvant être utilisés chez des patients avec angor stable chronique chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants sont les inhibiteurs calciques bradycardisants :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis SMR/ASMR	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs calciques bradycardisants			
ISOPTINE et génériques (vérapamil) Abbott	Traitement de l'angor sous toutes ses formes	1969 SMR important	oui
MONO-TILDIEM et génériques (diltiazem) Sanofi-Aventis	Traitement préventif des crises d'angor stable	1990 SMR important	oui

Pour informations, les autres médicaments pouvant être utilisés chez des patients avec angor stable chronique chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants sont : les dérivés nitrés d'action prolongée (isosorbide dinitrate, mononitrate et trinitrine), les inhibiteurs calciques non bradycardisants (amlodipine, félodipine...), les vasodilatateurs (nicorandil, molsidomine).

Les autres traitements utilisés dans la prise en charge des patients avec angor stable sont les IEC, les bêtabloquants, les statines et les antiagrégants plaquettaires.

08.2 Autres technologies de santé

Une procédure de revascularisation peut également être proposée chez ces patients.

► Conclusion

Compte-tenu des propriétés pharmacologiques bradycardisantes de l'ivabradine, les comparateurs cliniquement pertinents sont les inhibiteurs calciques bradycardisants.

09 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Portugal	Oui (01/10/07)	Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants,
Allemagne	Oui (01/01/06)	<p>Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> -chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, -en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.
Bulgarie	Oui (05/01/09)	
Estonie	Oui (01/01/06)	
Grèce	Oui (01/04/06)	
Irlande	Oui (01/12/05)	
Italie	Oui (01/11/10)	
Lituanie	Oui (29/10/11)	
Roumanie	Oui (15/07/08)	
Espagne	Oui (02/12/07)	
Royaume-Uni	Oui (01/01/06)	
République Tchèque	Oui (01/01/07) Prescription restreinte au cardiologue et interniste	
Slovénie	Oui (01/04/06) Prescription initiale par un cardiologue et sans restriction pour le renouvellement	
Lettonie	Oui (01/01/07)	Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 70 bpm
Croatie	Oui (08/12/10)	
Slovaquie	Oui (01/10/09)	<p>Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque en position couchée est ≥ 70 bpm présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants -lorsque les antagonistes calciques n'ont pas d'effet thérapeutique ou aggravent l'état clinique (hypotension, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, persistance d'une FC ≥ 70 bpm). <p>Démonstration de l'absence d'autres pathologies pouvant provoquer une tachycardie (hyperthyroïdie, anémie, fistule artério-veineuse et apparentés)</p>
Pays-Bas	Oui (01/01/07)	<p>Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> -chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, -chez les adultes présentant une intolérance, une contre-indication ou ayant une efficacité anti-angineuse insuffisante avec le diltiazem ou en association aux dérivés nitrés d'action prolongée ou aux antagonistes calciques - en bithérapie avec les dérivés nitrés d'action prolongée ou les antagonistes calciques <p>Prescription initiale restreinte au cardiologue</p>
Autriche	Oui (01/11/2012)	Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, ou non contrôlés à la dose maximale et chez lesquels les inhibiteurs calciques (ATC C08, "green box") ne sont pas suffisamment efficaces, sont contre-indiqués ou incompatibles

Date de l'avis (motif de la demande)	29/11/2006 Inscription
Indication	Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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 bêtabloquants <u>et</u> ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.
Date de l'avis (motif de la demande)	9/05/2012 Renouvellement d'inscription
Indication	Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants.
SMR (libellé)	Important
Date de l'avis (motif de la demande)	19/09/2012 Extension d'indication
Indication	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte-tenu des résultats de l'étude SHIFT, PROCORALAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique et uniquement chez les patients insuffisants cardiaques stables de classe II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés. Chez les autres patients, PROCORALAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Demande d'étude	La population susceptible de bénéficier le plus du produit, à savoir le sous-groupe de patients ayant une FC supérieure à 77 bpm, en rythme sinusal, avec une insuffisance cardiaque de classe II ou III avec dysfonction systolique, et une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants, est difficile à quantifier. Il est donc nécessaire de décrire l'ensemble des patients traités par Procoralan dans l'insuffisance cardiaque en vie réelle, et d'identifier le pourcentage des patients répondant aux critères pré-cités et de ceux recevant des bêtabloquants à dose optimale. La Commission de la Transparence souhaite donc disposer de données complémentaires sur la spécialité Procoralan, dans l'indication « insuffisance cardiaque chronique », recueillies en conditions réelles d'utilisation, et permettant de décrire les patients traités (âge, sexe, description de la maladie (classe, fonction ventriculaire, rythme cardiaque...), les traitements antérieurs (adaptation posologique, raison d'arrêt), le motif de prescription de Procoralan et les traitements co-prescrits (durée, posologie...).

011 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En réponse à la demande de réévaluation du service médical rendu de la spécialité PROCORALAN (ivabradine) chez les patients avec angor stable par la Commission de la Transparence, le laboratoire a déposé un dossier reposant sur les données cliniques disponibles depuis le renouvellement d'inscription de la spécialité (avis du 14/08/2012).

Ce dossier comprend :

- Les résultats de l'étude SIGNIFY (CL3-083) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'ivabradine (PROCORALAN) en association aux traitements conventionnels par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité chez 19 102 patients avec maladie coronaire stable sans insuffisance cardiaque et sans dysfonction ventriculaire.
- Les résultats de l'étude CL3-068 (réalisée dans le cadre d'un engagement post-enregistrement européen) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ivabradine (PROCORALAN) en association à des inhibiteurs calciques par rapport au placebo en termes de réduction du nombre de crises d'angor et/ou de délai d'apparition de sous-décalage ST chez 1277 patients avec angor stable.
- Un rappel des données disponibles sur l'effet anti-angineux de l'ivabradine (PROCORALAN) déjà déposées lors de la demande d'inscription initiale auprès de la commission et analysées dans son avis du 26/11/2006 (études CL2-009, CL3-017, CL3-023 et CL3-018) ainsi que l'étude CL3-057 (ASSOCIATE) déposée lors de la demande d'extension d'indication sollicitée par le laboratoire chez les patients avec angor stable en association aux bêtabloquants (dossier examiné 6/12/2012, demande retirée par le laboratoire).

Cet avis présentera également un rappel des autres études déposées (BEAUTIFUL et ASSOCIATE) lors de la demande d'extension d'indication sollicitée par le laboratoire chez les patients avec angor stable en association aux bêtabloquants.

Les données de tolérance reposent sur :

- les données issues des études cliniques précitées,
- les données issues de la méta-analyse de Martin 2014⁴ qui a étudié le risque de fibrillation auriculaire observé avec l'ivabradine (non soumise par le laboratoire),
- une analyse groupée des données observées dans les études de phase II et III (safety set angor), qui ne sera pas présentée dans cet avis compte tenu de sa méthodologie,
- le plan de gestion des risques européen,
- les dernières données issues des PSUR.

⁴ Martin RI et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. Heart. 2014 Oct;100(19):1506-10.

011.1 Efficacité

11.1.1 Etude SIGNIFY (CL3-083)

Il s'agit d'une étude dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ivabradine (PROCORALAN) en association à un traitement conventionnel, par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné) chez des patients coronariens stables sans insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire gauche.

Méthode :

Etude comparative ivabradine 7,5 mg/jour 2 fois/jour (dose initiale) ajouté à un traitement conventionnel, versus placebo, randomisée en double aveugle, ayant inclus 19 102 patients coronariens stables sans insuffisance cardiaque suivis pendant en moyenne $27,7 \pm 8.7$ mois (suivi médian de 27.8 mois).

Critères d'inclusion : Patients adultes de 55 ans et plus, avec maladie coronaire stable (angor) et sous traitement cardiovasculaire stable et confirmée par :

- Un antécédent d'IDM (> 3 mois avant la sélection),
- Une atteinte de plusieurs vaisseaux indépendamment d'une procédure de revascularisation confirmée par :
 - o la présence de sténose ou une revascularisation antérieure à l'étude dans 2 artères majeures ou plus,
 - o la combinaison d'une sténose d'au moins 50% associée à une revascularisation sur une autre artère majeure,
- Une atteinte d'un seul vaisseau avec sténose d'au moins 50% d'une artère coronaire majeure ou une épreuve d'effort non invasive positive ou un diagnostic d'angor instable dans les 12 mois précédant la sélection

Les patients devaient également :

- Etre en rythme sinusal avec une FC au repos ≥ 70 bpm,
- Sans dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\geq 41\%$),
- Avec les facteurs de risque additionnels suivants :
 - o ≥ 1 FDR majeurs : angor de classe II ou plus, ischémie myocardique par stress test (≤ 12 mois), hospitalisation pour angor (≤ 12 mois)
 - o ≥ 2 FDR mineurs : HDL < 1 mmol/l, et ou LDL > 4 mmol/l sous traitement hypolipémiant, diabète traité, maladie artérielle périphérique (symptomatique ou non), fumeur (≥ 10 cigarettes/jour), âge ≥ 70 ans.

Traitements :

- PROCORALAN (ivabradine), n = 9 550
- Placebo, n = 9 552

L'ivabradine était administrée à la dose initiale de 7,5 mg, 2 fois par jour (sauf pour les patients de plus de 75 ans pour lesquels la dose initiale était de 5 mg, 2 fois par jour). Une augmentation des doses à 10 mg, 2 fois par jour pouvait être envisagée chez les patients avec une FC > 60 bpm et sans signe de bradycardie.

A noter que les posologies utilisées dans l'étude étaient supérieures à celles validées dans le RCP.

Traitements concomitants :

- Anticoagulants : 97,7% des patients,
- Bêtabloquants : 83,1%,
- Statines : 92,2%,
- IEC ou sartans : 81,3%,
- Dérivés nitrés : 40%,
- Diltiazem ou vérapamil : 4,4%.

Critère principal d'évaluation : incidence de survenue du premier événement parmi les décès d'origines cardiovasculaires et les IDM non fatals (critère composite).

L'analyse des critères d'évaluation (principaux et secondaire) dans des sous-groupes de patients avec notamment un angor de classe II à IV, la prise ou non de bêtabloquants et une FC supérieure ou non à 75 bpm était prévue au protocole.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les deux groupes.

L'âge moyen des patients était de 65 ± 7,2 ans avec 46,6% des patients de plus de 65 ans.

Un antécédent d'IDM était présent pour 73,3% des patients, un antécédent de revascularisation pour 67,8%. L'angor était asymptomatique pour 25,2% des patients, de classe I pour 11,7% des patients et de classe II à IV pour 63,1%.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 1)

Tableau 1 : Incidence de survenue de décès d'origine cardiovasculaires et d'IDM non fatals (critère combiné)

	Ivabradine (PROCORALAN)	Placebo
Population totale :	N= 9 550	N= 9 552
Critères de jugement principal (combiné)		
- Nombre d'événements (%)	654 (6,85%)	611 (6,4%)
- HR vs placebo, IC95%, p	1,08 [0,96 ; 1,20], NS	
<u>Composants du critère principal :</u>		
<i>Décès cardiovasculaires</i>		
- Nombre d'événements (%)	329 (3,45%)	301 (3,15%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,10 [0,94 ; 1,28], NS	
<i>IDM non fatals</i>		
- Nombre d'événements (%)	351 (3,68%)	339 (3,55%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,04 [0,90 ; 1,21], NS	
Patients de classe II à IV :	N= 6 037	N= 6 012
Critères de jugement principal (combiné)		
- Nombre d'événements (%)	459 (7,60%)	390 (6,49%)
- HR vs placebo, IC95%, p	1,18 [1,03 ; 1,35], p=0,0176	
<u>Composants du critère principal :</u>		
<i>Décès cardiovasculaires</i>		
- Nombre d'événements (%)	245 (4,06%)	210 (3,49%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,16 [0,97 ; 1,40], p=0,1053	
<i>IDM non fatals</i>		
- Nombre d'événements (%)	235 (3,89%)	200 (3,33%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,18 [0,97 ; 1,42], p=0,0918	

Après un suivi moyen de 27,7 mois, aucune différence significative en termes de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals (critère composite) n'a été observé entre l'ivabradine (PROCORALAN et placebo : 654 événements (6,85%) vs 611 (6,4%), 1,08 [0,96 ; 1,20], NS. De même, aucune différence significative n'a été observée sur les composants du critère principale de jugement décès d'origines cardiovasculaires et les IDM non fatals.

Dans le sous-groupe de patients avec angor de classe II à IV défini *a priori*, une augmentation significative du risque de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals a été observée avec l'ivabradine (PROCORALAN) par rapport au placebo : 459 (7,60%) versus 390 (6,49%), 1,18 [1,03 ; 1,35], p=0,0176.

Dans les 2 sous-groupes de patients définis selon la prise concomitante ou non de bêtabloquants défini *a priori*, une augmentation non significative du risque de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals a été observée avec l'ivabradine (PROCORALAN) par rapport au placebo. L'effet de l'ivabradine versus placebo n'est pas modifié par la prise concomitante ou non de bêtabloquants (p interaction = 0,9762):

- Patients traités par bêtabloquants : 543 (6,84%) versus 506 (6,37%), 1,08 [0,95 ; 1,21],
- Patients non traités par bêtabloquants : 111 (6,87%) versus 105 (6,53%), 1,07 [0,82 ; 1,40].

Dans les 2 sous-groupes de patients avec FC supérieure ou non à 75 bpm, défini *a priori*, une augmentation non significative du risque de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals a été observée avec l'ivabradine (PROCORALAN) par rapport au placebo. L'effet de l'ivabradine versus placebo n'est pas modifié par la FC (p interaction = 0,69):

- Patients avec FC < 75 bpm : 289 (6,30%) versus 263 (5,74%), 1,10 [0,93 ; 1,30],
- Patients avec FC ≥ 75 bpm: 365 (7,36%) versus 348 (7,00%), 1,05 [0,91 ; 1,22].

11.1.2 Etude CL3-068

Cette étude a été mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des engagements de l'AMM. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du PROCORALAN en association aux inhibiteurs calciques chez les patients avec angor stable.

Méthode :

Etude comparative ivabradine 7,5 mg/jour 2 fois par jour (dose initiale) versus placebo en association à un traitement conventionnel contenant un inhibiteur calcique (amlodipine 5 mg ou nifédipine 30 mg), randomisée en double aveugle, ayant inclus 1 258 patients avec angor stable ne pouvant pas être traités par bêtabloquants, suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes avec angor stable (durée ≥ 3 mois, stable dans le mois précédent la sélection) avec absence d'angor au repos, de classe CCS < IV et :

- traités par amlodipine 5 mg ou nifédipine (30 mg) depuis au moins 4 semaines. Ce traitement ne devait pas avoir été associé dans les 2 semaines précédant la sélection à un autre traitement anti-angineux à l'exception des bêtabloquants pour lesquels cette restriction était de 2 mois avant la sélection.
- au moins 3 crises d'angor par semaine,
- FC au repos ≥ 60 bpm.

Traitements :

- PROCORALAN (ivabradine), n = 625
- Placebo, n = 633

L'ivabradine était administrée à la dose initiale de 5 mg, 2 fois par jour (S0 à S2) puis 7,5 mg, 2 fois par jour sauf pour les patients avec bradycardie ou FC < 60 bpm maintenus à 5 mg 2 fois par jour.

Critère principal d'évaluation : taux de patients répondeurs définis par :

- une diminution d'au moins 3 crises d'angor par semaine et/ou,
- un sus-décalage ST (SST) de 1 mm pendant au moins 60 secondes au cours d'un test d'effort sur tapis roulant.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 2)

Les caractéristiques de patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

Tableau 2 : taux de répondeurs à 6 semaines

	Ivabradine (PROCORALAN) N= 625	Placebo N= 633
Critères de jugement principal		
- Nombre de répondeurs (%)	439 (72,1%)	414 (66,2%)
- OR versus placebo, IC95%, p	1,33 [1,04 ; 1,70], p=0,012	
<u>Composants du critère principal :</u>		
<i>SST de 1mm/60 sec</i>		
- Nombre d'événements (%)	300 (49,9%)	277 (44,8%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,25 [0,99; 1,57], p=0,031	
<i>Diminution d'au moins 3 crises d'angor</i>		
- Nombre d'événements (%)	267 (42,7%)	249 (39,3%)
- HR versus placebo, IC95%, p	1,17 [0,92 ; 1,48], NS	

Après 6 semaines de suivi, le taux de patients répondeurs (définis par une diminution d'au moins 3 crises d'angor par semaine et/ou un sus-décalage ST (SST) de 1 mm pendant au moins 60 secondes au cours d'un test d'effort sur tapis roulant) a été significativement plus important dans le groupe ivabradine (PROCORALAN) que dans le groupe placebo : 439 (72,1%) patients répondeurs versus 414 (66,2%), 1,33 [1,04 ; 1,70], p=0,012.

11.1.3 Rappel des données précédemment déposées

Dans l'indication traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (avis en date du 29/11/2006) :

« 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 ergométriques. 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 ergométriques 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 ergométriques 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. »

Dans l'indication « traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm » (projet d'avis du 6/06/2012, indication non remboursable) :

« Dans l'essai versus placebo (ASSOCIATE – CL3-057), chez 875 patients insuffisamment contrôlés par aténolol (50 mg/j) ou un autre bêtabloquant à dose équivalente après 4 mois de traitement, la variation, par rapport à l'inclusion, de la durée totale d'exercice (TED, paramètre ergométrique) 12 heures après la prise du médicament (critère principal d'évaluation) a été supérieure avec ivabradine/aténolol qu'avec placebo/aténolol (24,3 vs 7,7 secondes, $p < 0,001$). Cette différence de 16,3 secondes [7,9 ; 24,7], bien que statistiquement significative n'est pas cliniquement pertinente. Le nombre de crises d'angor par semaine (critère secondaire clinique) n'a pas été réduit avec ivabradine/aténolol par rapport à placebo/aténolol (différence -0,2 [-0,5 ; 0,1]). De plus, à l'inclusion la dose d'aténolol n'était pas optimale chez 58% des patients (50 mg/j alors que l'AMM préconise 100 à 200 mg/j) et la titration n'a été réalisée que chez 15% des patients.

Dans l'étude de morbi-mortalité (BEAUTIFUL) comparative versus placebo réalisées chez 10 917 coronariens (antécédents d'IDM, d'angioplastie de pontage coronarien ou de sténose $\geq 50\%$) avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $< 40\%$), après un suivi moyen de 19 mois, l'ivabradine n'a pas été différent du placebo sur le critère principal (mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour IDM, survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque) (15,4% vs 15,3%, HR 1,00 [0,91 – 1,10]), ni sur les différents items de ce critère composite : mortalité cardiovasculaire (HR 1,07 [0,94 ; 1,22]), hospitalisations pour IDM (HR 0,87 [0,72 ; 1,06]), hospitalisations pour survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque (HR 0,99 [0,86 ; 1,13]). »

011.2 Tolérance

11.2.1 Données issues des études Cliniques

Dans l'étude SIGNIFY, des effets indésirables ont été observés chez 2 437/9 539 (25,5%) des patients sous PROCORALAN et 557/9 554 (5,8%) des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été ($>5\%$) :

- Diminution de la fréquence cardiaque : 9,9% versus 1%,
- Bradycardie : 5,6% versus 0,7%
- Phosphènes : 5,1% versus 0,5%.

Dans l'étude CL3-068, des effets indésirables ont été observés chez 43/637 (6,8%) des patients sous PROCORALAN et 10/640 (1,6%) des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été ($>5\%$) :

- Diminution de la fréquence cardiaque : 2,5% versus 0,3%,
- Phosphènes : 1,9% versus 0,3%.
- Troubles cardiaques (extrasystoles, palpitations, IDM, bradycardies) : 0,9% versus 0,3%.

11.2.2 Données issue de la méta-analyse de Martin 2014⁴

Cette méta-analyse a sélectionné toutes les études cliniques randomisées ayant étudié l'ivabradine, avec un suivi minimum de 4 semaines indépendamment de l'indication concernée et du nombre de patients inclus

Le critère principal de jugement était l'incidence de survenue de fibrillation auriculaire.

Au total, 11 études cliniques randomisées ont été incluses dans cette méta-analyse pour un total de 21 571 patients.

Les auteurs concluent que l'utilisation d'ivabradine est associée à une augmentation du risque de fibrillation auriculaire par rapport au placebo ou aux comparateurs : RR 1,15, IC95% [1,07 ; 1,24], $p = 0,0027$ correspondant à 208 [122 ; 667] événements par année de traitement.

11.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 4 derniers PSUR disponibles (8, 9 10 et 11) couvrant la période entre 25 octobre 2013 et le 24 avril 2014.

Le PSUR n°11 incluait également une revue cumulative des risques importants et potentiels observés depuis la première AMM. Dans ce PSUR, l'exposition des patients au traitement est estimée à 1 907 729 patients-année.

Au total, depuis la 1^{ère} mise sur le marché, 2 498 cas de pharmacovigilance décrivant 5 540 événements indésirables ont été observés, dont les plus fréquents ont été :

- troubles visuels (446) : phosphènes (355 dont 71 graves), vision troubles (91 dont 22 graves),
- Bradycardie : 345 dont 276 graves,
- BAV II et III : 79, tous graves,
- Arythmies sévères : 56,
- Augmentation de la PA : 36 dont 24 graves,
- Fibrillation atriale : 82 toutes graves,
- Allongement du QT : 34 dont 31 graves.

Dans ces PSUR, aucun nouveau signal autre que celui mis en évidence dans l'étude SIGNIFY (surcroît de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal) n'a été identifié.

11.2.4 Données issues du PGR

La sécurité d'emploi du PROCORALAN est encadrée par un PGR européen défini en 2005 et mis à jour le 21/11/2013 (avant la mise à disposition des résultats de l'étude SIGNIFY).

Les risques identifiés comme nécessitant une surveillance particulière ont été la bradycardie, les symptômes visuels (phosphènes, vision trouble), les blocs auriculo-ventriculaire (de 2nd ou 3^{ème} degré), l'augmentation de la pression artérielle chez les patients hypertendus, la fibrillation auriculaire et l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG.

Les risques potentiels suivants : tachyarythmie supra-ventriculaire, affections du système immunitaire et arythmies ventriculaires sévères, étaient également à surveiller.

Nouvelles mesures suite à la réévaluation (PGR version 5) :

- inclusion des 2 lettres aux professionnels de santé (juin et décembre 2014) comme mesures de minimisation du risque particulièrement pour le risque identifié de bradycardie et le risque potentiel d'infarctus du myocarde.
- mise en place d'une étude d'utilisation de PROCORALAN pour évaluer l'impact des nouvelles mesures de minimisation du risque (en particulier sur le risque d'infarctus du myocarde) dont le protocole final sera validé par le PRAC en 2015.

11.2.5 Données issues du RCP

Suite aux résultats de l'étude SIGNIFY, le paragraphe « effets indésirables » du RCP de PROCORALAN (ivabradine) a été modifié avec notamment, des modifications concernant :

- La fréquence de la fibrillation auriculaire a été modifiée de « très rare » à « fréquent ».
- L'ajout de la mention « Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine versus 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1.15-1.39]).

11.2.6 Conclusions de la réévaluation du bénéfice/risque par l'EMA

L'ivabradine a été réévaluée par l'EMA dans le cadre de l'article 20 du règlement européen n°726/2004 sur la base de l'ensemble des données disponibles et notamment les résultats de l'étude SIGNIFY.

A l'issue de cette réévaluation, les conclusions et recommandations du PRAC, validées le 6/11/2014, ont été les suivantes :

Les données disponibles (SIGNIFY) ne démontrent pas l'efficacité de l'ivabradine en termes de morbi-mortalité ; l'ivabradine doit donc être uniquement utilisée en tant que traitement symptomatique.

Il a été observé une augmentation faible mais significative du risque de survenue d'événements cardio-vasculaire (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans un sous-groupe de patients avec angor de classe supérieure à II défini *a priori*.

L'utilisation d'ivabradine a été associée à une augmentation du risque de bradycardie.

Le fait que les doses utilisées dans cette étude soient plus élevées que celles recommandées dans le RCP, ne permettent pas à elles seules de justifier l'augmentation de ces risques

Le PRAC a estimé que les risques accrus observés pouvaient être minimisés en :

- o renforçant les recommandations de ne pas dépasser la posologie autorisée,
- o excluant les patients avec une FC au repos <70 bpm,
- o recommandant l'arrêt du traitement en l'absence d'amélioration des symptômes dans les 3 mois,
- o contre-indiquant l'association au vérapamil et au diltiazem.

L'utilisation d'ivabradine a été associée à une incidence de fibrillation auriculaire plus fréquente que celle mentionnée dans le RCP ; ainsi, le PRAC a conclu que les patients traités par ivabradine devaient être monitorés au cours du traitement afin de minimiser ce risque. En cas d'apparition de FA, la poursuite du traitement devra être reconsidérée.

Sur la base de ces éléments, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque de l'ivabradine restait favorable sous réserve de la prise en compte de ces éléments dans le RCP, du suivi des mesures de minimisation des risques et de la mise en place d'actions de pharmacovigilance supplémentaires.

Mise à jour du plan de minimisation des risques :

Le RCP de PROCORALAN (ivabradine) a été révisé afin d'inclure, notamment les éléments suivants :

- Dans le traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable chronique, le traitement ne doit être initié chez les patients avec FC ≥ 70 bpm. Le traitement doit être interrompu en l'absence d'amélioration des symptômes dans les 3 mois.
- Le renforcement de la recommandation de ne pas dépasser la posologie autorisée.
- La contre-indication de l'association d'ivabradine avec des inhibiteurs du CYP3A4, réduisant la fréquence cardiaque tels que le diltiazem et le vérapamil.
- L'ajout de la mesure de la fréquence cardiaque, de l'absence de bénéfice sur les résultats de morbi-mortalité et sur l'incidence des FA observée.

Le PRAC a également demandé que le laboratoire informe les professionnels de santé de ces modifications et qu'il mette en place une étude d'utilisation avec les objectifs suivants :

- décrire les caractéristiques des patients traités par ivabradine,
- évaluer le respect des mesures de minimisation des risques.

011.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2014), PROCORALAN a fait l'objet de 550 197 prescriptions (389 684 de PROCORALAN 5 mg et 160 513 prescriptions de PROCORALAN 7,5mg). PROCORALAN a été majoritairement prescrit dans les cardiopathies artérioscléreuses ou ischémies (31% des prescriptions), l'insuffisance cardiaque (8%) et l'angor (8%).

011.4 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

Données sur les critères intermédiaires :

Chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants, 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)⁵ :

- 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 ergométriques. 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 ergométriques 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 d'un surcroît d'effets indésirables avec l'ivabradine par rapport à 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 ergométriques d'efficacité, sans différence en termes d'effets indésirables.
- 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.

Dans l'étude CL3-068, après 6 semaines de suivi, le taux de patients répondeurs (définis par une diminution d'au moins 3 crises d'angor par semaine et/ou un sus-décalage ST de 1 mm pendant au moins 60 secondes au cours d'un test d'effort sur tapis roulant) a été significativement plus important dans le groupe ivabradine (PROCORALAN) que dans le groupe placebo : 439 (72,1%) patients répondeurs versus 414 (66,2%), OR versus placebo : 1,33 [1,04 ; 1,70], p=0,012.

Dans l'essai versus placebo (ASSOCIATE – CL3-057), chez 875 patients insuffisamment contrôlés par aténolol (50 mg/j) ou un autre bêtabloquant à dose équivalente après 4 mois de traitement, la variation, par rapport à l'inclusion, de la durée totale d'exercice (TED, paramètre ergométrique) 12 heures après la prise du médicament (critère principal d'évaluation) a été supérieure avec ivabradine/aténolol par rapport à placebo/aténolol (24,3 vs 7,7 secondes, p<0,001). Cette différence de 16,3 secondes [7,9 ; 24,7], bien que statistiquement significative n'est pas cliniquement pertinente. Le nombre de crises d'angor par semaine (critère secondaire clinique) n'a pas été réduit avec ivabradine/aténolol par rapport à placebo/aténolol (différence -0,2 [-0,5 ; 0,1]).

A l'inclusion, la dose d'aténolol n'était pas optimale chez 58% des patients (50 mg/j alors que l'AMM préconise 100 à 200 mg/j) et la titration n'a été réalisée que chez 15% des patients.

Données en termes de morbi-mortalité :

Dans l'étude SIGNIFY, chez les patients avec angor stable sans insuffisance cardiaque, après un suivi moyen de 27,7 mois, aucune différence en termes de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals (critère composite) n'a été observé entre l'ivabradine (PROCORALAN et placebo : 654 événements (6,85%) versus 611 (6,4%), HR : 1,08 [0,96 ; 1,20], NS. De même, aucune différence n'a été observée sur les composants du critère principale de jugement décès d'origines cardiovasculaires et les IDM non fatals.

Dans le sous-groupe (défini *a priori*) des patients avec angor de classe II à IV, une augmentation du risque de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire et les IDM non fatals, a été observée avec l'ivabradine (PROCORALAN) par rapport au placebo : 459 (7,60%) versus 390 (6,49%), 1,18 [1,03 ; 1,35], p=0,0176.

Dans l'étude de morbi-mortalité (BEAUTIFUL) comparative versus placebo réalisées chez 10 917 patients coronariens (antécédents d'IDM, d'angioplastie de pontage coronarien ou de sténose ≥

⁵ CL3-009, CL3-017, CL3-023 et CL3-018.

50%) avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG<40%), après un suivi moyen de 19 mois, l'ivabradine n'a pas été différent du placebo sur le critère principal (mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour IDM, survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque) (15,4% vs 15,3%, HR 1,00 [0,91 – 1,10]), ni sur les différents items de ce critère composite : mortalité cardiovasculaire (HR 1,07 [0,94 ; 1,22]), hospitalisations pour IDM (HR 0,87 [0,72 ; 1,06]), hospitalisations pour survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque (HR 0,99 [0,86 ; 1,13]).

Principales données de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ivabradine au cours des études cliniques randomisées ont été les suivants : bradycardies, fibrillations auriculaires et les phosphènes.

L'analyse des derniers PSUR, n'a pas mis en évidence de nouveau signal autre que celui mis en évidence dans l'étude SIGNIFY (surcroît de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal).

Discussion :

L'efficacité de l'ivabradine n'a été démontrée que sur des critères pharmacodynamiques ou symptomatiques, notamment le maintien de la diminution de la fréquence cardiaque et des paramètres ergométriques.

L'étude BEAUTIFUL n'a pas permis de démontrer l'efficacité de l'ivabradine par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque).

De même, l'étude SIGNIFY n'a non seulement pas permis de démontrer l'efficacité de l'ivabradine par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans l'ensemble de la population mais a également mis en évidence une augmentation du risque de survenue de ces événements (mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans un sous-groupe de patients avec angor de classe II à IV, défini *a priori*.

En termes de tolérance, les données disponibles mettent en avant un risque important de bradycardies et de fibrillations auriculaire avec l'ivabradine.

L'ivabradine a été réévaluée par l'EMA dans le cadre de l'article 20 du règlement européen n°726/2004 sur la base de l'ensemble des données disponibles et notamment les résultats de l'étude SIGNIFY. Sur la base des éléments disponibles, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine restait favorable (avis du 6/11/2014) sous réserve de la prise en compte d'éléments dans le RCP (sur risques de décès cardiovasculaires et d'IDM non fatal observés dans l'étude SIGNIFY, bradycardie, fibrillation auriculaire), du suivi des mesures de minimisation des risques et de la mise en place d'actions de pharmacovigilance supplémentaires.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, l'intérêt de l'ivabradine chez les patients avec angor stable par rapport aux nombreuses alternatives disponibles (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, ranolazine, nicorandil) est remis en cause.

011.5 Programme d'études

Le laboratoire a mentionné l'existence d'une étude en cours (CL3-067), mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des engagements de l'AMM dont l'objectif est d'évaluer la tolérance ophtalmologique de l'ivabradine versus placebo à long terme (3 ans), chez des patients angoreux (fin prévue 2015 avec soumission à l'EMA en 2016).

012 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2,3}

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiqués chez le patient 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 (antagonistes non bradycardisants et dérivés nitrés) et surtout en deuxième intention, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêtabloquants.

RANEXA (ranolazine) peut également être utilisé chez les patients avec angor stable mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques (non remboursable à ce jour).

Place de PROCORALAN dans la stratégie thérapeutique :

Considérant les nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que la couverture du besoin thérapeutique chez les patients ayant un angor stable, PROCORALAN n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

013.1 Service Médical Rendu

► L'angor chronique stable est 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.

► PROCORALAN (ivabradine) représente un traitement symptomatique.

► Compte-tenu :

- de l'absence de bénéfice démontré de l'ivabradine versus placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque) dans l'étude BEAUTIFUL chez des patients coronariens (antécédents d'IDM, d'angioplastie de pontage coronarien ou de sténose $\geq 50\%$) avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $<40\%$),
- de la confirmation de cette absence de bénéfice en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans l'étude SIGNIFY chez l'ensemble des patients avec angor stable sans insuffisance cardiaque et de l'observation d'un excès de risque de survenue de ces événements dans un sous-groupe de patients avec angor de classe II à IV défini *a priori*.
- d'une incidence plus élevée des événements indésirables, déjà connus avec l'ivabradine (fibrillation auriculaire) observée dans l'étude SIGNIFY,
- de la fréquence de survenue de bradycardies observées sous traitement,

le rapport efficacité/effets indésirables de l'ivabradine (PROCORALAN) est insuffisant.

► Chez la majorité des patients avec angor stable, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des bêtabloquants, en première intention, ainsi que les antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), les dérivés nitrés retard et le nicorandil qui peuvent être utilisés en association aux bêtabloquants (antagonistes non bradycardisants et dérivés nitrés) et en deuxième intention, en cas de contre-indications ou d'intolérance à ceux-ci.

► Intérêt de santé publique :

L'angor stable est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre des indications de l'ivabradine, la population susceptible de bénéficier de ce traitement étant restreinte, son poids en termes de santé publique peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des cardiopathies ischémiques est un besoin en santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004⁶, GTNDO⁷).

Compte tenu des résultats des études disponibles avec PROCORALAN [efficacité sur la morbi-mortalité versus placebo non démontrée et augmentation du risque de survenue de certains événements (mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans un sous-groupe de patients avec angor de classe II à IV défini *a priori*], PROCORALAN ne présente pas d'impact sur la morbi-mortalité.

La spécialité PROCORALAN n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

⁶ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

⁷ GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

En conséquence, dans l'indication angor stable, PROCORALAN ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROCORALAN est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ».

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication

« Traitement symptomatique de l'angor stable chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. »

Par ailleurs, la Commission rappelle que l'indication « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants et aux posologies de l'AMM » n'est pas remboursable, la demande ayant été retirée par le laboratoire en 2012.

Enfin, l'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque » n'est pas concernée par le présent avis.

013.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

013.3 Population cible

Sans objet