



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

9 mai 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 14 aout 20078 (JO du 14 aout 2007)

**PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé**  
**B/56 (CIP 371 676-2)**

**PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé**  
**B/56 (CIP 371 679-1)**

Laboratoires SERVIER

ivabradine

Code ATC : C01EB17 (autres médicaments en cardiologie)

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 25 octobre 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« 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 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 (**demande d'inscription dans cette indication en cours d'examen**).

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-indications ou d'intolérance aux bêtabloquants (**demande d'inscription dans cette indication en cours d'examen**). »

Posologie : Cf RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) PROCORALAN a fait l'objet de 256 000 prescriptions (168 000 prescriptions de PROCORALAN 5 mg et 87 000 prescriptions de PROCORALAN 7,5 mg).

PROCORALAN 5 mg est majoritairement prescrit dans les cardiopathies ischémiques (44,7% des prescriptions) et l'angor (16,5% des prescriptions).

Le faible nombre de prescriptions de PROCORALAN 7,5 mg ne permet pas l'analyse qualitatives des données.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques : une étude d'extension en ouvert (CL3044) des études pivot de l'AMM et une étude observationnelle en pratique médicale réelle en Allemagne (étude REDUCTION) qui confirment l'efficacité du PROCORALAN sur certains paramètres, notamment la douleur de l'angor et la fréquence cardiaque, chez les patients avec angor stable et une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants.

PROCORALAN fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen depuis 2005 ; ce PGR a été mis à jour en 2011 dans le cadre de l'extension d'indication aux patients insuffisants cardiaques.

Les risques identifiés et suivis chez les patients coronariens sont les bradycardies et les symptômes visuels ainsi que les risques potentiels de fibrillation auriculaire, tachyarythmie supraventriculaire et d'affections du système immunitaire.

Une étude (CL3-067) randomisée versus placebo visant à documenter la sécurité visuelle à 3 ans est actuellement en cours (fin prévue en 2015).

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 25 octobre 2005 au 25 décembre 2009 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 238 463 patients-années. Au total, au cours de ces périodes, 647 cas de pharmacovigilance correspondant ont été notifiés dont 314 graves. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- les troubles oculaires : phosphènes (56), vision trouble (13), troubles visuels (25),
- les bradycardies (73), dont 14 excessives,
- les tachyarythmies supraventriculaires (39) dont 28 cas de fibrillation et 6 cas de flutter,

Au cours de cette période, 42 décès ont également été observés.

Trois rectificatifs d'AMM ont été réalisés au cours et à la suite de cette période et concernaient le paragraphe 4.8 (effets indésirables) :

- en date du 05/05/2009, comprenant l'ajout de l'allongement de l'intervalle PQ à l'EKG,
- en date du 29/11/2010, comprenant l'ajout des rash, érythèmes, prurit, hypotension, malaises, syncopes (pouvant être liés à une bradycardie),
- en date du 26/08/2011, comprenant l'ajout des angioedèmes, urticaire, asthénie et fatigue.

Les données acquises de la science sur l'angor<sup>1</sup> et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (29/11/2006).

Réévaluation du 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 récurrences des crises angineuses.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par les inhibiteurs calciques, en particulier bradycardisants.

Le service médical rendu par les spécialités PROCORALAN **reste important** 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 favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants » et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : non adapté aux conditions de prescription La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

---

<sup>1</sup> "The task force on management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines of the management of stable angina pectoris". Eur Heart J, 2006;27:1341-81.