



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

bisoprolol / perindopril arginine

COSIMPREL 5 mg/5 mg, comprimé pelliculé sécable en piluliers

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 676 1 1)

Boîte de 90 (CIP : 34009 300 676 2 8)

COSIMPREL 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé sécable en piluliers

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 675 5 0)

Boîte de 90 (CIP : 34009 300 675 6 7)

COSIMPREL 10 mg/5 mg, comprimé pelliculé sécable en piluliers

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 675 7 4)

Boîte de 90 (CIP : 34009 300 675 8 1)

COSIMPREL 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé sécable en piluliers

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 675 9 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 300 676 0 4)

Laboratoire SERVIER

Code ATC	C09BX02 (association bêtabloquant et IEC)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« COSMIPREL est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : COSIMPREL 5/10 mg, 10/10 mg et 10/5 mg : 11 août 2016 COSIMPREL 5/5 mg : 6 septembre 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C09 Agents du système rénine angiotensine C09B IEC en association C09BX IEC en association C09BX02 Perindopril et bisoprolol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités COSIMPREL 5mg / 5 mg, 5mg / 10 mg, 10 mg / 10 mg et 10mg / 5 mg, comprimé pelliculé sécable, association fixe de bisoprolol et de périndopril arginine, **chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies** dans les deux indications suivantes :

- **traitement de l'hypertension artérielle,**
- **traitement de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation).**

Les Laboratoires SERVIER ne sollicitent pas d'inscription au remboursement pour l'indication « en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies », COSIMPREL ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'insuffisance cardiaque pour le bisoprolol (1,25 mg à 10 mg).

La demande repose principalement sur les données de l'étude PKH-05150-002 dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe COSIMPREL et ses deux principes actifs pris séparément, en prise unique, à jeun.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

COSIMPREL 5mg/5mg et 10mg/5mg :

« **COSIMPREL est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies** ».

COSIMPREL 5mg/10mg et 10mg/10mg :

« **COSIMPREL est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies** »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

La demande repose uniquement sur les données de l'étude PKH-05150-002 dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe COSIMPREL à la dose la plus élevée (10 mg/10 mg) et ses deux principes actifs pris séparément, en prise unique, à jeun.

Cette étude a été réalisée chez 54 volontaires sains.

La bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre, n'a pas été étudiée pour les autres dosages et a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence à la plus forte dose. Ces données ont fondé l'AMM.

Ces données ne permettent pas d'apprécier l'intérêt thérapeutique de ces associations fixes, en termes de réduction des événements cardio-vasculaires.

04.2 Tolérance

Selon les RCP :

« Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont : céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le perindopril sont : céphalées, vertiges, étourdissement, paresthésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie ».

Hypertension artérielle^{1,2} :

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité. Chez la majorité de ces patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs qui sont recommandés en première intention.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls, des associations peuvent être proposées en fonction du profil des patients traités et des comorbidités éventuelles. Dans ce contexte, l'association d'un bêtabloquant et d'un IEC peut être proposée.

Maladie coronaire^{3,4,5,6,7} :

La prise en charge des patients en prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires est globale et repose sur :

- 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 peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (antihypertenseurs – bêtabloquants et IEC, hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires, ...), visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires et participant à la prévention des complications cardiovasculaires.

En prévention secondaire, l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 160 mg/j) est utilisé comme antiagrégant plaquettaire en première intention. En cas d'intolérance majeure à l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel et la ticlopidine sont des alternatives.

Certaines statines ont démontré leur efficacité en prévention secondaire chez les patients coronariens⁸ (pravastatine, simvastatine, fluvastatine).

L'administration au long cours d'IEC ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité est recommandée chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ≤ à 40 %), hypertension, diabète ou atteinte rénale chronique et chez les patients coronariens.

¹ Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013 ; 31 : 1281-357

² Weber MA et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens 2013 ; 32 : 3-15.

³ AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: update 2006. Circulation 2006 ;113 :2363-72.

⁴ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

⁵ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

⁶ HAS. Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, modalités de prise en charge. Mai 2007.

⁷ HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Juillet 2014, mise à jour Février 2015.

⁸ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Recommandation Afssaps mars 2005

Insuffisance cardiaque⁹ :

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%) associe la prescription d'un diurétique de l'anse, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ainsi qu'un digitalique dans la majorité des cas ; la prescription d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou nébivolol) peut être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable». Elle permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités COSIMPREL entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de morbi-mortalité.
- ▶ Les spécialités COSIMPREL sont des médicaments de troisième intention, indiqués en traitement de substitution chez les patients hypertendus déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.
- ▶ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment la prise séparée de chacun des principes actifs.

Intérêt de santé publique : Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), COSIMPREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertension artérielle.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSIMPREL est important « en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

6.1.2 Maladie coronaire

- ▶ Les pathologies cardiovasculaires sont susceptibles d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de morbi-mortalité.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment la prise séparée de chacun des principes actifs.

⁹ 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).

▮ Les spécialités COSIMPREL sont des médicaments de troisième intention, indiqués en traitement de substitution chez les patients coronariens déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Intérêt de santé publique : Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), COSIMPREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la maladie coronaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSIMPREL est important « en substitution dans le traitement de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

6.1.3 Insuffisance cardiaque

▮ L'insuffisance cardiaque symptomatique est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

▮ Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité / effets indésirables est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de morbi-mortalité.

▮ Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg sont des médicaments de troisième intention, indiqués en traitement de substitution chez les patients insuffisants cardiaques déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. Compte tenu des dosages disponibles, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'insuffisance cardiaque pour le bisoprolol (1,25 mg à 10 mg).

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment la prise séparée de chacun des principes actifs.

Intérêt de santé publique : Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), COSIMPREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg est important « en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

COSIMPREL, association fixe de bisoprolol et de perindopril, 5 ou 10 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

06.3 Population cible

La prévalence de l'hypertension en France est estimée entre 12 et 14 millions d'adultes (ENNS, MONA LISA et données 2010 de l'observatoire Thalès-CEGEDIM). Seule la moitié des patients hypertendus connaissait leur état.

L'analyse des schémas thérapeutiques issus des données Thalès-Cégédim 2010 permet d'estimer la population de patients traitée par bithérapie à 36,5 % et par trithérapie à 17,0%.

La prévalence des cardiopathies ischémiques déclarées peut être estimée à 2,5 millions de personnes en France¹⁰.

Selon l'IMS-EPPM (CMA automne 2015) la co-prescription de bisoprolol 5 mg ou 10 mg et de perindopril arginine 5 mg ou 10 mg en association libre ou fixe est estimée à 276 155 prescriptions dans l'ensemble des indications et à 163 151 prescriptions dans l'hypertension artérielle et la maladie coronaire (indications sollicitées au remboursement).

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer précisément, en France le nombre de patients traités conjointement par bisoprolol (5 mg ou 10 mg) et perindopril arginine (5 mg ou 10 mg) et déjà contrôlés. De ce fait, la population cible de COSIMPREL (5 mg/5 mg, 5 mg/ 10 mg, 10 mg/ 5 mg et 10 mg/ 10 mg) est difficilement quantifiable.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription des spécialités COSIMPREL dans l'indication «en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

¹⁰ Enquête «Handicap Santé Ménages» et «Handicap Santé Institutions» de l'InVS ([InVS, 2014](#))
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2