



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

19 septembre 2012

*L'avis de la Commission de la transparence du 6 juin 2012  
a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2012*

#### **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

Code ATC : C01EB17 (autre médicament de cardiologie)

Liste I

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

Date de l'extension d'indication chez les patients insuffisants cardiaques : 09 février 2012

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/56 seulement) et Collectivités (B/56 et B/100) dans l'extension d'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 ».

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Ivabradine

### 1.2. Indications

« Traitement de la maladie coronaire :

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 ».

### **Traitement de l'insuffisance cardiaque : nouvelle indication**

**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) ».**

### 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.

#### Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :

Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue.

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.

Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4 du RCP)

#### Populations particulières :

*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.

*Utilisation en cas d'insuffisance rénale :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à

15 ml/min (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population.

*Utilisation en cas d'insuffisance hépatique* : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique 4.3 et 5.2 du RCP).

*Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles.

**Mode d'administration** : Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP) ».

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

C	: Système cardiovasculaire
C01	: Médicaments en cardiologie
C01E	: Autres médicaments en cardiologie
C01EB	: Autres médicaments en cardiologie
C01EB17	: Ivabradine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

PROCORALAN est le seul représentant de cette classe thérapeutique.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont tous les autres médicaments indiqués en association aux traitements standards de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique stable associée à une dysfonction ventriculaire :

- Les diurétiques épargneurs de potassium ou antagonistes de l'aldostérone :
  - Eplérénone : INSPRA indiqué. « En complément des traitements standards incluant les BB chez des patients stables présentant une FEVG  $\leq$  40% et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent » **2005 : SMR important ; ASMR III chez les patients insuffisants cardiaques après un infarctus du myocarde récent.**
  - Spironolactone : ALDACTONE et génériques, indiqués dans le « traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV (FEVG  $\leq$  35%, en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un IEC, et un digitalique dans la majorité des cas) ». **2002 : SMR important, ASMR I.**

Et tous les traitements standards de l'insuffisance cardiaque :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : traitement de référence de 1<sup>ère</sup> intention : captopril (LOPRIL), cilazapril (JUSTOR), enalapril (RENITEC et génériques), fosinopril FOZITEC, lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques) perindopril (COVERSYL et génériques), ramipril (TRIADEC).
- Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), en cas d'intolérance aux IEC : Candésartan (ATACAND, KENZEN) et Valsartan (TAREG, NISIS et génériques).
- Les bêtabloquants, indiqués dans l'insuffisance cardiaque stable : Bisoprolol (CARDENSIEL, CARDIOPOL), Carvédilol : KREDEX, Métoprolol : SELOZOK, Nébivolol (NEBILOX, TEMERIT).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de l'ivabradine dans son extension d'indication « *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* » repose sur l'étude SHIFT (étude pivot) dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ivabradine par rapport au placebo sur un critère combiné de morbi-mortalité chez des patients avec insuffisance cardiaque stable sous traitement conventionnels.

Le laboratoire a également cité deux études ancillaires de l'étude SHIFT :

- l'étude NP30294 (Tardif et al ; 2011<sup>1</sup>), dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ivabradine sur la fonction ventriculaire (volume, fraction d'éjection...) qui compte-tenu de sa méthodologie (sous-groupe de 411/6 505 patients défini *a posteriori*) ne sera pas développée dans cet avis.
- l'étude NP30324 (Ekman et al ; 2011<sup>2</sup>), dont l'objectif était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie dans un sous-groupe de patients de l'étude SHIFT (1 944/6 505 patients).

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Etude SHIFT

Méthode : étude comparative ivabradine, en association au traitement optimal, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 6 505 patients avec insuffisance cardiaque stable, une fréquence cardiaque  $\geq 70$  bpm et une FEVG  $\leq 35\%$ .

La durée de l'étude était conditionnée par un nombre d'événements observés ; l'étude a été arrêtée après 1 600 événements observés. La durée médiane de suivi a été de 22,9 mois.

Critères d'inclusion : patients adultes avec insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la classification NYHA, stables depuis au moins 4 semaines sous traitement optimal, et avec :

- un antécédent d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque documenté dans les 12 mois précédant l'inclusion,
- en rythme sinusal, fréquence cardiaque au repos  $\geq 70$  bpm,
- une FEVG  $\leq 35\%$ .

Traitements :

- PROCORALAN, n=3 241
- Placebo, n=3 264

*PROCORALAN a été administré à la dose initiale de 5 mg x 2 / j. Après 14 jours traitement, cette posologie pouvait être adaptée en fonction de la fréquence cardiaque et de la tolérance des patients (2,5, 5 ou 7,5 mg x 2 / jour).*

Critère principal d'évaluation : critère combiné associant le premier des deux événements : décès cardiovasculaire (comprenant les décès d'origine inconnue) ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Critère secondaire, notamment : chacun des composants du critère principal combiné.

1 Tardif JC et al; SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J 2011;32:2507–2515

2 Ekman I et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011;32:2395–2404.

L'efficacité a également été évaluée dans 8 sous-groupes de patients, constitués *a priori*, dont un sous-groupe défini selon une FC  $\geq 77$  bpm ou  $<77$  bpm et un sous-groupe défini en fonction de la prise ou non de bêtabloquants à la randomisation.

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

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

Parmi les patients inclus, 1,2% n'ont pas été hospitalisés pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'inclusion (critère d'inclusion non rempli).

Les traitements concomitants étaient répartis de la manière suivante :

- bêtabloquants : 89,4% des patients du groupe ivabradine versus 89,6% du groupe placebo.
- IEC et/ou ARA II : 91,4% versus 90,7% (IEC : 79,1% versus 78,2% et ARA II : 14% versus 14,5%),
- diurétiques (hors antialdostérone) : 83,9% versus 82,6%,
- antialdostérone : 61,1% versus 59,5%,
- digitaliques : 21,8% versus 21,8%.

La sévérité de l'insuffisance cardiaque était répartie de la manière suivante :

- 2 patients avec IC de classe I : 0,03%
- 3169 patients avec IC de classe II : 48,7%
- 3223 patients avec IC de classe III : 49,5%
- 111 patients avec IC de classe IV : 1,7%.

Seuls 26,1% des patients étaient traités avec les doses de bêtabloquants telles que définies dans les recommandations européennes ; 44,3% des patients recevaient moins de la moitié de la dose recommandée<sup>3</sup>.

**Tableau 1** : premiers décès cardiovasculaires (comprenant les décès d'origine inconnue) ou les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (critère principal combiné).

	<b>PROCORALAN</b> n=3 241	Placebo n=3 264	Hazard ratio [IC95%] p
<b>Critère principal combiné (décès CV – hospitalisations pour IC):</b>			
Nombre d'événements (%)	<b>793 (24,5%)</b>	937 (28,7%)	0,82 [0,75 ; 0,90], p<0,0001
Critères secondaires :			
- Décès CV	449 (13,9%)	491 (15%)	0,91 [0,80 ; 1,03] NS
- Hospitalisations pour IC	514 (15,9%)	672 (20,6%)	0,74 [0,66 ; 0,83] p<0,0001

Dans cette étude, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant les décès cardiovasculaires (incluant les décès d'origine inconnue) ou la première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe ivabradine par rapport au placebo : 793 événements (24,5%) dans le groupe ivabradine versus 937 événements (28,7%) dans le groupe placebo : HR=0,82 [0,75 ; 0,90], p<0,0001.

<sup>3</sup> Selon le rapport d'étude, les raisons les plus fréquentes de ne pas prescrire un BB ont été la broncho-pneumopathie chronique obstructive (34,5% des patients) et l'hypotension (18,6% des patients). Les raisons les plus fréquentes de non titration à la posologie maximale recommandée de BB étaient l'hypotension (chez 44,6% des patients qui n'étaient pas à la dose maximale recommandée), ou la fatigue (31,9%).

Ce résultat repose principalement sur la réduction des premières hospitalisations pour aggravation d'insuffisance cardiaque : 514 (15,9%) événements versus 672 (20,6%), HR=0,74 [0,66 ; 0,83],  $p < 0,0001$ . Aucune différence significative n'a été observée en termes de décès cardiovasculaires entre les deux groupes de traitement.

Dans les sous-groupes de patients déterminés, *a priori*, selon la fréquence cardiaque (FC)  $\geq$  ou  $< 77$  bpm, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant les décès cardiovasculaires (incluant les décès d'origine inconnue) ou la première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, n'a été observée que chez les patients avec une FC  $\geq 77$  bpm : HR=0,75 [0,67 ; 0,85],  $p < 0,0001$  ; chez ces patients une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire a également été observée : HR=0,81 [0,69 ; 0,96],  $p = 0,0137$ . *A contrario*, aucune différence significative n'a été observée chez les patients avec une FC  $< 77$  bpm.

A titre informatif, chez les patients ayant une FC  $\geq 77$  bpm, un sous-groupe a été défini *a posteriori*, selon l'association ou non d'un bêtabloquant à l'ivabradine. Une réduction significative du critère principal a été observée dans les deux groupes (traités ou non par bêtabloquants). Si une réduction significative des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée chez les patients traités ou non par bêtabloquants, une réduction significative de la mortalité CV a été observée uniquement dans le groupe de patients non traités par bêtabloquants : HR 0,50 [0,34 ; 0,76].

Dans le sous groupe de patients déterminé, *a priori*, selon la prise ou non de bêtabloquants, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant les décès cardiovasculaires (incluant les décès d'origine inconnue) ou la première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée dans les deux groupes prédéfinis : Patients traités par bêtabloquants 0,85 [0,76 ; 0,94], et patients non traités : 0,68 [0,52 ; 0,88]. Chez ces patients, si une réduction significative des premières hospitalisations pour aggravation de l'IC a été observée dans les deux groupes, une réduction significative de la mortalité CV a été observée uniquement dans le groupe de patients non traités par bêtabloquants : HR 0,72 [0,52 ; 1,00].

### 3.1.2. Etude NP30324

Cette étude de qualité de vie a été réalisée dans un sous-groupe de patients de l'étude SHIFT constitué *a posteriori* ; un total de 1 944 / 6 505 patients a été inclus dans cette étude.

Le questionnaire utilisé (KCCQ : Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire) est un questionnaire auto-administré qui se compose de 23 questions<sup>4</sup>, pouvant être agrégées en 2 scores<sup>5</sup>. Ces 2 scores sont l'"Overall Summary Score" (OSS)<sup>6</sup> et le « Clinical Summary Score » (CSS)<sup>7</sup>.

Les résultats sur les données de « qualité de vie » portent sur la comparaison, entre l'ivabradine et le placebo sur la base de l'amélioration de ces deux scores (OSS et CSS), entre le début de l'étude et la fin des 12 mois de suivi :

- le score global OSS s'est amélioré de 7 points dans le bras ivabradine versus 4 points dans le bras placebo, avec une différence de 2,4 points (IC95% = [0,9 ; 3,9],  $p < 0,001$ ) ;
- le score clinique CSS s'est amélioré de 5 points (sur une échelle de 0 à 100) dans le bras ivabradine versus 3 points dans le bras placebo, avec une différence inter-groupe de 1,8 points (IC95% = [0,3 ; 3,2],  $p = 0,018$ ).

4 Questions basées sur des échelles de Likert (en 5, 6 ou 7 points), renseignant plusieurs dimensions (limitation fonctionnelle, symptomatologie en termes de fréquence, sévérité et changement dans le temps, efficacité, qualité de vie, limitation sociale)

5 Scores de 0 à 100 : plus le score est élevé, plus le patient présente un bon état de santé.

6 OSS = moyenne des domaines suivants : limitation physique, symptomatologie, qualité de vie et limitation sociale

7 CSS = moyenne des domaines concernant la limitation fonctionnelle et la symptomatologie

Au cours de l'étude, les scores OSS et CSS du KCCQ ont été améliorés dans les deux groupes (ivabradine et placebo), de manière statistiquement plus importante dans le bras ivabradine. Cependant, la différence d'amélioration de ces scores entre les bras ivabradine et placebo est très faible (2 points pour des échelles cotées jusqu'à 100) et l'intervalle de confiance de cette différence est large. L'ivabradine ne semble donc pas avoir d'impact par rapport au placebo sur la qualité de vie des patients traités pour insuffisance cardiaque.

### 3.2. Effets indésirables

#### 3.2.1. Données issues des études cliniques

Dans l'étude SHIFT, 4 806/6 492 (74%) patients ont présenté des effets indésirables : 2 414 (74,7%) dans le groupe PROCORALAN versus 2 392 (73,4%) dans le groupe placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>5%) ont été :

- Insuffisance cardiaque : 701 patients (21,7%) versus 846 patients (26%),
- Fibrillation auriculaire : 267 (8,3%) versus 217 (6,7%),
- Pression artérielle non contrôlée: 228 (7,1%) versus 198 (6,1%),
- Ralentissement de la fréquence cardiaque : 181 (5,6%) versus 45 (1,4%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 42,4% des patients du groupe PROCORALAN et 45,4% du groupe placebo. Les événements graves les plus fréquents ont été :

- Troubles cardiaques (principalement insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire) : 26,4% vs 28,8%
- Infections (notamment pneumonies) : 5,5% versus 6,1.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec PROCORALAN sont les phosphènes et la bradycardie.

#### 3.1.2. Données issues des PSUR

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,  dans l'indication angor stable , 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 tachycardies 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'ECG,
- en date du 29/11/2010, comprenant l'ajout des rash, érythème, prurit, hypotension, malaise, syncope (pouvant être liés à une bradycardie),
- en date du 26/08/2011, comprenant l'ajout des angioedèmes, urticaire et asthénie pouvant être liée à une bradycardie.

Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion risques incluant notamment un suivi des risques suivants :

- Risques identifiés :
  - o bradycardie,
  - o phosphènes et troubles de la vision,
  - o bloc auriculo-ventriculaire,
  - o augmentation de la pression artérielle des patients hypertendus,
  - o fibrillation auriculaire.
- Risques potentiels :
  - o tachycardies supra-ventriculaires,
  - o troubles du système immunitaire.
- Informations manquantes : effet de l'ivabradine chez les enfants et adolescents (<18ans), sur la grossesse, l'allaitement, chez les patients avec insuffisances hépatiques ou rénale graves et chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique associée à des troubles de la conduction intra-ventriculaire.

Enfin, deux études sont actuellement en cours dans ce cadre du plan de gestion de risque :

- étude CL3-083 (SIGNIFY), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'ivabradine chez les patients coronarien stable sans insuffisance cardiaque (fin prévue Q4 2013),
- étude CL3-067, dont l'objectif est d'évaluer les effets ophtalmiques à long terme (3 ans) et l'efficacité cardiovasculaire de l'ivabradine chez des patients angineux (fin prévue Q4-2015).



### 3.3. Conclusion

L'ivabradine (PROCORALAN) dans son extension d'indication « insuffisance cardiaque » a été évaluée dans un essai versus placebo (SHIFT) chez 6 505 patients avec insuffisance cardiaque stable.

L'ivabradine a été supérieure au placebo pour réduire le critère de jugement principal combiné incluant les décès cardiovasculaires dont ceux d'origine inconnue ou la première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque : 24,5% versus 28,7% événements: HR= 0,82 [0,75 ; 0,90], p<0,0001.

Cette différence est due principalement à la réduction de la première hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque : 15,9% versus 20,6%, HR=0,74 [0,66 ; 0,83], p<0,0001 alors que la mortalité cardiovasculaire n'a pas été significativement réduite (13,9% vs 15% HR= 0,91 [0,80 ; 1,03].

L'efficacité a également été évaluée dans différents sous-groupes dont des sous-groupes déterminés *a priori*, selon la FC  $\geq 77$  ou  $<77$  bpm et l'autre en fonction de la prise ou non de bêtabloquants.

L'ivabradine n'a été supérieure au placebo pour réduire le critère de jugement principal que chez les patients avec une FC  $\geq 77$  bpm (HR=0,75 [0,67 ; 0,85], p<0,0001). Chez ces patients l'ivabradine a été également supérieure au placebo pour réduire la mortalité cardiovasculaire : HR=0,81 [0,69 ; 0,96], p=0,0137. A titre informatif, chez les patients ayant une FC  $\geq 77$  bpm, un sous-groupe a été défini *a posteriori*, selon l'association ou non d'un bêtabloquant à l'ivabradine. Une réduction significative du critère principal a été observée dans les deux groupes (traités ou non par bêtabloquants). Si une réduction significative des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée chez les patients traités ou non par bêtabloquants, une réduction significative de la mortalité CV a été observée uniquement dans le groupe de patients non traités par bêtabloquants : HR 0,50 [0,34 ; 0,76].

Dans le sous groupe de patients déterminé, *a priori*, selon la prise ou non de bêtabloquants, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant les décès cardiovasculaires (incluant les décès d'origine inconnue) ou la première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée dans les deux groupes prédéfinis : Patients traités par bêtabloquants 0,85 [0,76 ; 0,94], et patients non traités : 0,68 [0,52 ; 0,88]. Chez ces patients, si une réduction significative des premières hospitalisations pour aggravation de l'IC a été observée dans les deux groupes, une réduction significative de la mortalité CV a été observée uniquement dans le groupe de patients non traités par bêtabloquants : HR 0,72 [0,52 ; 1,00].

Compte-tenu du faible de nombre de patients de classe IV inclus dans cette étude (111 soit 1,7%), la démonstration de l'efficacité de PROCORALAN chez ces patients ne peut être établie.

Aucune étude n'a comparé l'ivabradine à d'autres spécialités indiquées chez les patients en insuffisance cardiaque en complément des traitements standards.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ivabradine (PROCORALAN) sont cardiaques (fibrillation auriculaire, pression artérielle non contrôlée, bradycardies, allongement de PQ) et visuels (phosphènes).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque stable est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Dans l'étude SHIFT, l'efficacité de PROCORALAN a été démontrée sur le critère principal de jugement combiné associant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires.

Néanmoins, son efficacité sur chacun des critères composants le critère principal (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires) n'a été démontré que dans un sous-groupe de patient défini a priori : patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique, en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque était  $\geq 77$  bpm et en particulier chez ceux non traités par bêtabloquants (contre-indication ou intolérance).. Par ailleurs, seuls 2% des patients inclus dans cette étude présentaient une insuffisance cardiaque de classe IV ; ainsi, l'efficacité de PROCORALAN chez ces patients ne peut être assurée.

Chez ces patients, le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Des alternatives sont disponibles.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, chez les patients insuffisants cardiaques qui gardent une FC élevée malgré un traitement optimisé (comportant IEC ou ARA II, diurétiques, anti-aldostérone et digitaliques le cas échéant) et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

#### Intérêt de santé publique :

L'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre de cette nouvelle indication, la population susceptible de bénéficier de ce traitement étant sans doute restreinte, son poids en termes de santé publique peut être considéré comme modéré.

Diminuer la mortalité et la fréquence des réhospitalisations pour décompensation aiguë des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et améliorer leur qualité de vie est un besoin de santé publique (rapport du GTNDO, 2003).

Compte tenu des résultats de l'étude SHIFT, un impact est attendu sur la morbidité de la population traitée. En revanche, l'impact sur la mortalité cardio-vasculaire n'est démontré que dans le sous-groupe de patients ayant une FC supérieure à 77 bpm.

Néanmoins, la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation n'est pas assurée en raison des doutes concernant l'utilisation des bêtabloquants et les doses auxquelles ils seront utilisés.

En termes d'impact sur l'organisation des soins, une réduction des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque est attendue.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité Procoralan dans l'indication « Insuffisance cardiaque chronique ». Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

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  $\geq 77$  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).

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>8</sup>

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ) 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 névibolol) doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque « stable ». Elle permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité.

Pour les patients des stades III et IV selon la classification de la NYHA : l'addition de spironolactone à faibles doses (de 25 à 50 mg/j) conduit à une réduction de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire ainsi que du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ; dans ce cas, la kaliémie doit être  $< 5,5$  mmol/l et la créatininémie  $< 220$   $\mu$ mol/l.

Compte-tenu des résultats de l'étude SHIFT, PROCORALAN devrait être réservé aux patients insuffisants cardiaques de classe II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est  $\geq 77$  bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

## 4.4. Population cible

La population cible de PROCORALAN dans son extension d'indication correspond aux patients avec insuffisance cardiaque stable de classe NYHA II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 77 bpm et en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon l'ESC 2008<sup>9</sup>, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée entre 2 et 3 % dans la population générale. Près de la moitié des patients auraient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite soit entre 660 000 et 990 000 personnes en France.

---

8 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).

9 Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388–2442.

- Près d'un quart des patients auraient fibrillation auriculaire associée<sup>10</sup>. On estime ainsi entre 500 000 et 750 000 le nombre de personnes en France souffrant d'insuffisance cardiaque avec une dysfonction systolique en rythme sinusal.
- Dans l'étude Euro Observational Research Program<sup>11</sup>, parmi l'ensemble des patients inclus avec une insuffisance cardiaque, 37 % avaient une fréquence cardiaque  $\geq$  75 bpm.

Ainsi, le nombre de patients insuffisants cardiaques chroniques avec une dysfonction systolique, en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm peut être estimé entre 180 000 et 280 000.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de quantifier avec précision les patients avec une FC  $\geq$  77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés qui correspondent à la population la plus susceptible de tirer un bénéfice d'un traitement par PROCORALAN.

A titre d'information, sur la base de deux études françaises récentes, entre 23 % et 30 % des patients insuffisants cardiaques chroniques ne recevraient pas de bêtabloquants<sup>10,12</sup>.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « 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 ».

4.5.1. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

4.5.3. 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 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...).

<sup>10</sup> de Groote P et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. Eur J Heart Fail 2009;11:85–91.

<sup>11</sup> Maggioni AP, EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF). Complementary analyses from ESC-HF Pilot database according to heart rate threshold in patients with chronic heart failure. With permission of the ESC EORP Executive Committee 2012.

<sup>12</sup> Cohen Solal A et al. Optimization of heart failure medical treatment after hospital discharge according to left ventricular ejection fraction: the future survey. Archives of cardiovascular disease. 105, 355-365. 2012.