

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

### *ivabradine*

#### PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 371 676 2 8)

#### PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 371 679 1 8)

Laboratoires SERVIER

Code ATC	<b>C01EB17 (autre médicament de cardiologie)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Saisine par la Direction de la Sécurité sociale (sur les génériques)</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« <b>Traitement symptomatique de l'angor stable chronique</b> 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"> <li>- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants,</li> <li>- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants.</li> </ul> <p><b>Traitement de l'insuffisance cardiaque</b> 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 »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25 octobre 2005 Extension d'indication chez les patients insuffisants cardiaques : 9 février 2012  Rectificatifs d'AMM en date du 25/01/2016 et 03/04/2017 (cf. rubrique « 4.2 Tolérance » et annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <b>Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie (décision de l'ANSM du 18/10/2016)</b>
Classification ATC	C Système cardio-vasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01E Autres médicaments en cardiologie C01EB Autres médicaments en cardiologie C01EB17 ivabradine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14/08/2012.

Dans ses avis de 2012, la Commission a considéré que le SMR de PROCORALAN :

- restait important dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (avis de renouvellement d'inscription du 06/06/2012),
- était important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (avis d'extension d'indication du 19/09/2012),
- était insuffisant dans le 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 de l'extension d'indication du 09/05/2012) ; la demande d'inscription avait alors été retirée par le laboratoire.

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice risque de PROCORALAN par l'EMA chez les patients avec angor stable (avis du 6/11/2014), des modifications du RCP ont été réalisées, comprenant notamment une restriction de l'indication aux patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm sur la base des résultats de l'étude SIGNIFY.

Suite aux données cliniques issues de cette étude mentionnant une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients avec angor stable de classe CCS  $\geq 2$  traités par ivabradine *versus* placebo, la Commission a réévalué en juin 2015 le SMR et l'ASMR des spécialités PROCORALAN dans 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 chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ».

Elle a considéré que le SMR de PROCORALAN était insuffisant dans cette indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### « 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,
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants.

#### Traitement de l'insuffisance cardiaque

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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Insuffisance cardiaque

Le laboratoire a fourni des nouvelles données bibliographiques d'efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque :

- Une étude de phase IV (étude INTENSIFY)<sup>1</sup>, prospective, ouverte, non-comparative, ayant évalué l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance de l'ivabradine chez 1 941 patients ayant une insuffisance cardiaque chronique.
- Une étude observationnelle de phase IV (étude RELIf-CHF)<sup>2</sup>, prospective, ouverte, non-comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ivabradine chez 767 patients insuffisants cardiaques.
- Une étude de phase II/III (CL2-090), multicentrique, randomisée, en double-aveugle contrôlée *versus* placebo, réalisée dans la cadre du plan d'investigation pédiatrique chez 116 enfants âgés de 6 mois à 18 ans atteints de cardiomyopathie dilatée.

Le laboratoire a également fourni des analyses complémentaires en sous-groupes de l'étude SHIFT<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17</sup> qui n'ont pas été prises en compte dans cet avis compte tenu de leurs caractères exploratoires.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission dans cette indication.

<sup>1</sup> Zugck C et al. Ivabradine Treatment in a Chronic Heart Failure Patient Cohort: Symptom Reduction and Improvement in Quality of Life in Clinical Practice. *Adv Ther.* 2014; 31(9): 961–974.

<sup>2</sup> Zugck C et al. Long-term treatment with ivabradine over 12months in patients with chronic heart failure in clinical practice: Effect on symptoms, quality of life and hospitalizations. *Int J Cardiol.* 2017;240:258-264.

<sup>3</sup> Tavazzi L et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):182-8.

<sup>4</sup> Reil JC et al. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1044-52.

<sup>5</sup> Voors AA et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(4):426-34.

<sup>6</sup> Borer JS et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure with left ventricular dysfunction trial (from the SHIFT study). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):497-503.

<sup>7</sup> Komajda M et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1294-301.

<sup>8</sup> Borer JS et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure plus Angina Pectoris. *Cardiology.* 2017;136(2):138-144.

<sup>9</sup> Böhm M et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1890-7.

<sup>10</sup> Swedberg K et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1938-45.

<sup>11</sup> Bocchi EA et al. Effect of Combining Ivabradine and  $\beta$ -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. *Cardiology.* 2015;131(4):218-24.

<sup>12</sup> Komajda M et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):79-84.

<sup>13</sup> Tavazzi L et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1296-303.

<sup>14</sup> Komajda M et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):810-6.

<sup>15</sup> Borer JS et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2813-20.

<sup>16</sup> Komajda M et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1182-9.

<sup>17</sup> Böhm M et al. Effect of Visit-to-Visit Variation of Heart Rate and Systolic Blood Pressure on Outcomes in Chronic Systolic Heart Failure: Results From the Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).

## 4.1.2 Angor stable chronique

### ▮ Nouvelles données

Le laboratoire a fourni deux nouvelles études cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ivabradine :

- L'étude clinique CL3-067, multicentrique, randomisée, en double aveugle dont l'objectif principal était de comparer le profil de tolérance ophtalmique de l'ivabradine *versus* placebo en association aux traitements standards anti-angineux chez 97 patients avec un angor stable chronique (cf. partie « 4.2 Tolérance »). Cette étude comportait des critères secondaires d'efficacité : réduction de la fréquence cardiaque, nombre de crise d'angor et consommation mensuelle de dérivés nitrés. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le nombre mensuel moyen de crise d'angor (-3,2 dans le groupe ivabradine contre -3,5 dans le groupe placebo) et sur la consommation mensuelle moyenne de dérivés nitrés (-2,0 contre -1,9). Il a été observé une réduction significative de la fréquence cardiaque de repos dans le groupe ivabradine par rapport au groupe placebo (E=-7,0).
- L'étude clinique MODIFY (CL3-102), multicentrique, randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'effet de l'ivabradine *versus* placebo sur la taille, la morphologie et la composition de la plaque d'athérome chez 360 patients ayant une maladie coronaire stable et ayant une indication pour l'angiographie coronaire. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison de l'absence de démonstration d'un bénéfice dans la prévention des événements cardiovasculaires dans l'étude SIGNIFY, et ne sera donc pas détaillée dans cet avis.

Le laboratoire a également fourni de nouvelles données bibliographiques d'efficacité dans le traitement de l'angor stable :

- Une méta-analyse<sup>18</sup> de 18 études cliniques, prospectives, randomisées, en double-aveugle, contrôlées ayant évalué l'efficacité de 5 traitements anti-angineux (diltiazem, vérapamil, aténolol, métoprolol et ivabradine) *versus* placebo en termes de réduction de la fréquence cardiaque (FC) de repos chez 1 902 patients ayant une maladie coronaire stable.
- Une étude ancillaire de l'étude SIGNIFY<sup>19</sup> ayant évalué la qualité de vie à l'aide d'un questionnaire SAQ<sup>20</sup> chez 4 187 patients ayant un angor de classe CCS (Canadian Cardiovascular Society)  $\geq 2$  ; et une analyse complémentaire<sup>21</sup> ayant évalué l'impact des fibrillations atriales et des bradycardies sur la survenue des événements cardiovasculaires (décès ou IDM non fatal) chez 19 083 patients traités par ivabradine ou placebo. Compte-tenu de leur caractère exploratoire, elles n'ont pas été prises en compte dans cet avis.
- Une étude de phase IV observationnelle<sup>22</sup>, prospective, ouverte, non-comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ivabradine associé ou non à un bêtabloquant chez 1 250 patients présentant un angor stable chronique.

<sup>18</sup> Cucherat M et al. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. Am J Ther. 2012;19(4):269-80.

<sup>19</sup> Tendera M et al. Quality of Life With Ivabradine in Patients With Angina Pectoris: The Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease Quality of Life Substudy. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016;9(1):31-8.

<sup>20</sup> L'échelle SAQ (S A Q) mesure 5 dimensions selon un score allant de 0 à 100 (limitation physique, fréquence des crises angineuses, perception de la maladie, stabilité de l'angor et satisfaction du traitement).

<sup>21</sup> Fox K et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. Eur Heart J. 2015;36(46):3291-6.

<sup>22</sup> Perings S et al. Effectiveness and Tolerability of Ivabradine with or Without Concomitant Beta-Blocker Therapy in Patients with Chronic Stable Angina in Routine Clinical Practice. Adv Ther. 2016; 33(9): 1550–1564.

► **Rappel des données précédemment déposées 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]). »

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission dans cette indication.

## 04.2 Tolérance

### 4.2.1 Données issues des études cliniques

#### ► Etude CL3-067

Cette étude a été mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des engagements post-autorisation de l'AMM. Elle avait pour objectif principal de documenter l'absence de toxicité rétinienne au long cours (3 ans) de l'ivabradine versus placebo chez 97 patients présentant un angor stable chronique.

#### Méthode :

Etude clinique comparative versus placebo, multicentrique (hors France), randomisée, en double aveugle, chez des patients traités pendant 36 mois et suivi deux mois supplémentaire après arrêt du traitement, soit une durée totale de l'étude de 38 mois.

#### Critères d'inclusion :

Patient  $\geq 18$  ans ayant une maladie coronaire stable depuis au moins 3 mois sans angor au repos, ayant au moins une crise par mois et cliniquement stable, et ayant une acuité visuelle corrigée  $> 5/10$  dans l'un des yeux.

#### Traitements :

- PROCORALAN (ivabradine), n = 50
- Placebo, n = 47

L'ivabradine était administrée selon le schéma posologique recommandé dans l'AMM.



### Critère de jugement principal :

Nombre de patients ayant eu une anomalie émergente bilatérale sur au moins l'un des 4 critères prédéfinis de l'électrorétinogramme au cours des 36 mois de traitement, et parmi lesquels une anomalie persiste sur au moins l'un des 4 critères à 38 mois.

Les 4 critères prédéfinis de l'électrorétinogramme étaient :

- réponse standard combiné des bâtonnets/cônes : amplitude des ondes a et b
- réponse standard combiné des bâtonnets/cônes : temps implicite des ondes a et b
- réponses des cônes à une stimulation flash : amplitude des ondes a et b
- réponses des cônes à une stimulation flash : temps implicite des ondes a et b

### Résultats :

#### *Critère de jugement principal*

Cinq patients ont présenté une anomalie émergente bilatérale à l'électrorétinogramme à 36 mois sous traitement : 2 dans le groupe ivabradine et 3 dans le groupe placebo. Ces anomalies ont persisté à 38 mois uniquement pour un patient du groupe placebo.

#### *Evènements oculaires*

Parmi les 97 patients inclus dans l'étude, 36 (37%) ont rapporté au moins un événement indésirable émergent oculaire : 20 patients (40%) du groupe ivabradine et 16 patients (34%) du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- Cataracte (respectivement 16% et 13% des patients)
- Trouble de la vision NAC (« non classé ailleurs ») (12% et 8,5%)
- Photopsie (8% et 4%)
- Vision trouble (1 patient dans chacun des groupes)

L'évènement oculaire a été grave chez un patient du groupe traité par ivabradine (herpès oculaire jugé non relié au traitement).

#### *Autres évènements*

Près de 80% des patients (n=78/97) ont rapporté au moins un évènement indésirable émergent non oculaire : 40 patients (80%) dans le groupe ivabradine et 38 patients (81%) dans le groupe placebo. Ces évènements ont été d'intensité sévère chez 18% des patients du groupe ivabradine et 19% du groupe placebo. Aucun de ces évènements n'a été considéré comme relié au traitement et deux de ces évènements ont conduit à l'arrêt de l'ivabradine (tachycardie ventriculaire et syncope).

Les évènements les plus fréquemment rapportés ont été :

- Bradycardie asymptomatique (respectivement 10% et 4,3% des patients)
- Angor (16% et 17%)
- Hypertension (12% et 19%)
- Angor instable (4% et 13%)
- Ostéoarthrite (0% et 11%)
- Bradycardie symptomatique (6% et 0%)

Deux décès ont été rapportés durant l'étude : un décès suite à un choc septique avec défaillance multi-organes chez un patient du groupe ivabradine et une mort subite cardiaque pour un patient du groupe placebo.

### **▀ Etudes de phase IV non-interventionnelles chez les patients insuffisants cardiaques**

- L'étude INTENSIFY<sup>1</sup> : un total de 57 patients (2,9%) traités par ivabradine a rapporté au moins un évènement indésirable au cours des 4 mois de suivi de l'étude. La fréquence des décès parmi les patients a été de 0,3%. Des bradycardies ont été rapportées chez également 0,3% des patients.
- L'étude RELIf-CHF<sup>2</sup> : un total de 59 patients (8%) traités par ivabradine a rapporté au moins un évènement indésirable au cours des 12 mois de suivi. Les évènements indésirables les plus fréquents ont été : fibrillation auriculaires (4 patients), bradycardie, fatigue et nausée (3 patients pour chaque évènement), phosphènes (2 patients).

## ► **Données de la littérature**

Le laboratoire a également fourni des données bibliographiques de tolérance :

- Une méta-analyse<sup>23</sup> de 8 études cliniques randomisées ayant analysé l'incidence de survenue de fibrillation auriculaire chez 40 437 patients traités par ivabradine ou placebo. Les auteurs concluent que l'utilisation d'ivabradine est associée à une augmentation du risque de fibrillation auriculaire par rapport au placebo (RR=1,24 ; p=0,003).
- Une étude ancillaire<sup>24</sup> de l'étude SHIFT ayant analysé les données de l'enregistrement holter de la fréquence cardiaque sur 24h en comparaison avec la fréquence cardiaque de repos chez 501 patients de l'étude SHIFT, à l'inclusion et à 8 mois de traitement.
- Les données de tolérance issues de 11 des 15 analyses complémentaires de l'étude SHIFT<sup>3,4,5,6,7,8,9,11,12,13,14</sup>.

## 4.2.2 Données de pharmacovigilance

### ► **PSUR**

L'analyse des trois derniers PSURs couvrant la période du 26/04/2014 au 25/04/2016 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 1 221 977 patients-année.

Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours de cette période. Toutefois, les signaux précédemment ouverts « insuffisance cardiaque », « arrêt cardiaque et cardio-respiratoire », « trouble de la conduction autre que BAV », « malade coronarienne », « allongement de l'intervalle QT > 450 msec dans la population pédiatrique » et « myalgie » ont été évalués et été clos sans faire l'objet de modification du RCP.

Sur demande du PRAC, l'ancien signal « hallucinations » qui avait été discuté et réfuté dans le PSUR n°10 a été ré-ouvert. L'analyse cumulative des cas rapportés n'a pas changé les précédentes conclusions, cependant cet évènement continu d'être étroitement suivi.

### ► **Plan de gestion des risques**

PROCORALAN fait l'objet d'un PGR européen depuis 2005 ; ce PGR a été mis à jour en 2015 :

- **Risques identifiés importants** : bradycardie, symptômes visuels (phosphènes, vision trouble), blocs auriculo-ventriculaire (de 2<sup>nd</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré), augmentation de la pression artérielle chez les patients hypertendus, fibrillation auriculaire et allongement de l'intervalle QT à l'ECG.
- **Risques potentiels importants** : tachyarythmie supra-ventriculaire autre que fibrillation auriculaire, affections du système immunitaire, arythmies ventriculaires sévères et infarctus du myocarde.
- **Informations manquantes** : enfants et adolescents (<18 ans), femmes enceintes et allaitantes, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque chronique chez les patients présentant un dysfonctionnement de la conduction intraventriculaire.

Des mesures additionnelles ont été mises en place suite à la réévaluation (PGR version 5) :

- inclusion de 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 et
- mise en place d'une étude d'utilisation de PROCORALAN pour évaluer l'impact des nouvelles mesures de minimisation du risque (en particulier le risque d'infarctus du myocarde).

<sup>23</sup> Tanboğa İH et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. Clin Cardiol. 2016;39(10):615-620.

<sup>24</sup> Böhm M et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). Am J Cardiol. 2015;116(12):1890-7.



## ► **Suivi national de pharmacovigilance**

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place par le CRPV de Lille sur demande de l'ANSM en novembre 2006.

Le 4<sup>ème</sup> bilan, couvrant la période du 01/01/2013 au 31/12/2014 et limité au suivi des effets indésirables cardiaques liés aux prolongations de la repolarisation ventriculaire, des effets oculaires, aux atteintes hépatiques graves et aux confusions, a été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 16/06/2015<sup>25</sup>.

Le rapporteur a conclu à une absence de confirmation de signaux oculaires, hépatiques et à type de confusion en présence d'ivabradine. Un retour à un suivi de pharmacovigilance classique pour ces EI a donc été décidé. Les données expérimentales et cliniques, amènent quant à elles à conseiller la poursuite du suivi des EI de l'ivabradine liés aux torsades de pointes et aux prolongations de l'intervalle QT.

Les conclusions du CTPV du 16/06/2015 ont été les suivantes : « *Le comité technique s'inquiète du volume de prescription du PROCORALAN qui semble trop élevé au regard de la population susceptible d'être concernée et de la part importante des médecins généralistes dans les prescriptions. Il recommande :*

- la diffusion d'une information sur les risques et les conditions de prescription de l'ivabradine ;
- de limiter la prescription de l'ivabradine aux cardiologues.

*D'autre part, le comité technique suit les recommandations du rapporteur concernant la limitation du suivi et recommande qu'il se limite désormais à l'analyse des EI de l'ivabradine liés aux torsades de pointes et aux prolongations de l'intervalle QT. Sauf événement nouveau, le 5<sup>ème</sup> suivi de pharmacovigilance de l'ivabradine sous sa forme allégée devra faire l'objet d'un passage en comité technique de pharmacovigilance, au premier semestre de l'année 2017. »*

A l'issue de ces conclusions, les conditions de prescription et de délivrance de PROCORALAN ont été modifiées en octobre 2016 sur décision de l'ANSM et ont fait l'objet d'une diffusion d'une lettre d'information auprès des professionnels de santé (cardiologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine) en janvier 2017<sup>26</sup>. La prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en cardiologie. Le renouvellement des prescriptions dans l'intervalle n'est pas restreint.

### **4.2.3 Données issues du RCP**

► Depuis la dernière soumission à la Commission, les principales modifications de RCP apportées ont concerné les rubriques :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » : ajout d'une mention concernant le fait qu'aucune recommandation posologique ne peut être faite chez la population pédiatrique ;
- 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : reformulation de la mise en garde concernant l'influence de l'ivabradine sur la fonction rétinienne suite aux résultats de l'étude CL3-067 ;
- 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données de l'étude pédiatrique CL2-090 et des études CL3-068 et CL3-067 ;
- 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » : ajout d'informations concernant le profil pharmacocinétique de l'ivabradine dans la population pédiatrique.

<sup>25</sup> ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015063. Compte-rendu de séance. 16/06/2015. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf)

<sup>26</sup> ANSM. Lettre au professionnel de santé. PROCORALAN (ivabradine) : Modification des conditions de prescription et de délivrance. Décembre 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procoralan-ivabradine-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

#### 4.2.4 Rappel des conclusions de la réévaluation du bénéfice/risque par l'EMA<sup>27</sup>

« 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 06/11/2014<sup>28</sup>) 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. »

### 04.3 Données post-inscription

Lors de l'évaluation de l'inscription de PROCORALAN dans l'extension d'indication « insuffisance cardiaque chronique » (avis du 19/09/2012<sup>29</sup>), la Commission avait considéré que la population qui était le plus susceptible de bénéficier le plus du produit (sous-groupe de patients ayant une Fréquence Cardiaque (FC) supérieure ou égale 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) était difficile à quantifier. Il était 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 avait donc souhaité disposer de données complémentaires 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...).

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les données de l'étude post-inscription CLE-16257-104 dont l'objectif était de décrire les conditions d'utilisation de PROCORALAN en vie réelle dans l'insuffisance cardiaque chronique.

#### Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale, multicentrique, non-comparative, réalisée en France métropolitaine sur la base de données recueillies au cours de consultations réalisées entre le 25/07/2015 et le 28/10/2016 pour 551 patients. L'étude a été réalisée à partir d'un échantillon de cardiologues hospitaliers ou libéraux et de médecins généralistes.

Critères d'inclusion : patients nouvellement ou anciennement traités par PROCORALAN pour une insuffisance cardiaque chronique (ICC), diagnostiquée selon l'appréciation du médecin.

Critères d'exclusion : patients traités par PROCORALAN exclusivement pour un angor stable chronique ou ayant instauré PROCORALAN avant la date de publication au JO du 24/07/2015.

#### Objectifs :

- Objectif 1 : Décrire les patients traités par PROCORALAN dans l'ICC en conditions réelles en France.
- Objectif 2 : Quantifier la proportion de patients IC traités par PROCORALAN et présentant à l'instauration du traitement une FC  $\geq$  77 bpm, en rythme sinusal, avec une ICC de classe II ou III avec une dysfonction systolique et contre-indication ou intolérance aux bêtabloquants.

<sup>27</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence de PROCORALAN du 3 juin 2015

<sup>28</sup> EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Ivabradine. 06 November 2014. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000597/WC500182140.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500182140.pdf)

<sup>29</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 19/09/2012 relatif à PROCORALAN. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/procoralan\\_19092012\\_avis\\_ct12097.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/procoralan_19092012_avis_ct12097.pdf)

- Objectif 3 : Quantifier la proportion de patients IC traités par PROCORALAN et recevant des bêtabloquants à une dose considérée optimale (ces patients devaient aussi présenter à l'initiation du traitement une FC  $\geq 77$  bpm, en rythme sinusal, avec une ICC de classe II ou III avec une dysfonction systolique).

*Dans cette étude, la dose optimale d'un bêtabloquant a été considérée comme étant la dose cible recommandée dans l'ICC selon les guidelines de l'ESC, ou bien une dose inférieure à la dose cible recommandée en raison d'une mauvaise tolérance ou lorsque le patient était stable à une dose inférieure.*

*Une analyse complémentaire a défini la population de patients chez lesquels les bêtabloquants étaient « contre-indiqués ou mal-tolérés » comme étant :*

- les patients ne recevant pas ou plus de bêtabloquants au moment de l'initiation de PROCORALAN en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance documentée,
- et ceux qui recevaient des bêtabloquants à une dose inférieure à la dose recommandée par l'European Society of Cardiology (ESC) dans l'ICC pour mauvaise tolérance.

## Résultats :

### **Objectif 1**

#### Population totale :

Le traitement par PROCORALAN a été en majorité (82%) instauré par des cardiologues hospitaliers ou libéraux. L'âge moyen des patients était de 69,4 ans et environ 61% des patients étaient des hommes. L'ICC était d'origine ischémique pour 57% des patients et 90% des patients était en classe NYHA II-III. La FC moyenne était de 80,9 bpm et elle était  $\geq 77$  bpm pour environ 60% des patients. La FEVG moyenne était  $\leq 40\%$  chez 53% des patients et 86% des patients étaient en rythme sinusal. Enfin, 89% avaient au moins une comorbidité, la plus fréquente étant l'hypertension artérielle (56%).

Près de 55% des patients instaurant PROCORALAN étaient traités par bêtabloquants, dont 87% par l'un des quatre bêtabloquants recommandés par l'ESC (bisoprolol, carvedilol, métoprolol succinate et nébivolol) et 75% à une dose optimale. A l'inverse, 45% des patients ne recevaient pas de bêtabloquant à l'initiation de PROCORALAN, principalement (78%) en raison en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance. Parmi eux, 25% n'ont jamais été traités par un bêtabloquant, 10% étaient traités par un bêtabloquant qui a été arrêté avant l'initiation par PROCORALAN et 12% étaient traités par un bêtabloquant ayant été arrêté lors de l'initiation par PROCORALAN.

Les caractéristiques des patients ont été résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

#### Population initiée par un cardiologue :

Les conditions de prescription de PROCORALAN ayant été modifiées en janvier 2017 par l'ANSM pour réserver l'initiation du traitement aux cardiologues, des analyses complémentaires sur la population des patients initiés par un cardiologue (82% de la population totale) ont été effectuées par le laboratoire afin de décrire les résultats dans ces nouvelles conditions de prescription.

Les caractéristiques des patients dont l'instauration de PROCORALAN a été prescrite par un cardiologue sont similaires à celles de la population totale (cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'initiation de PROCORALAN**

Caractéristiques	Population totale N = 511	Population initiée par un cardiologue N = 417
<b>Age (ans)</b>		
Moyenne (± écart-type)	<b>69,4</b> (± 13,2)	<b>68,3</b> (± 13,4)
<b>Sexe (% hommes)</b>	<b>61,3</b>	<b>63,1</b>
<b>Fréquence cardiaque (bpm)</b>		
Moyenne (± écart-type)	<b>80,9</b> (± 13,0)	<b>80,8</b> (± 13,5)
<b>Insuffisance cardiaque</b>		
- Ancienneté (années)	3,6	3,3
- Origine ischémique (%)	57,3	57,4
- Classe NYHA (%)		
- I	4,3	4,6
- II	53,0	53,8
- III	37,0	36,4
- IV	5,7	5,2
- FEVG moyenne (± écart-type)	41,1 (13,6)	40,2 (13,5)
- FEVG < 30 (%)	26,5	29,25
- FEVG ]30 ;40[ (%)	26,5	26,0
- FEVG ]40 ;50[ (%)	19,3	18,5
- FEVG ≥ 50 (%)	27,8	26,25
- Rythme sinusal (%)	86,4	87,5
<b>Co-médication dans l'ICC (hors bêtabloquant) (%)</b>	<b>96,5</b>	<b>97,1</b>
- Diurétiques de l'anse	59,9	62,8
- IEC seuls ou en association	59,7	64,8
- Ara2 seuls ou en association	20,6	20,1
- Anti-thrombotiques	35,8	32,4
- Diurétiques épargneurs potassiques	27,6	32,1
- Inhibiteurs de l'HMG-COA réductase seuls ou en association (%)	19,4	19,1
<b>Comorbidités (%)</b>	<b>88,8</b>	<b>87,5</b>
- Hypertension artérielle	56,0	53,0
- Antécédents d'infarctus du myocarde	23,7	25,2
- Antécédents d'angioplastie (dilatation)	22,5	24,2
- Angor	22,3	20,9
- Asthme	18,6	16,3
- AOMI	15,7	15,3

**Objectifs 2 :**

Parmi les patients non-traités par bêtabloquants, 19% répondaient aux 4 autres critères, à savoir une FC ≥ 77 bpm, en rythme sinusal, une ICC de classe II ou III et une dysfonction systolique et ne recevaient pas de bêtabloquants pour contre-indication ou intolérance.

**Objectifs 3 :**

Parmi les patients traités par un bêtabloquant, 30% répondaient aux 4 autres critères et recevaient un bêtabloquant à dose considérée optimale, avec :

- 10% qui étaient traités à la dose cible recommandée,
- 7% qui étaient traités à une dose inférieure à la dose recommandée, du fait de leurs stabilités à cette dose,
- 13% qui étaient traités à une dose inférieure à la dose recommandée pour mauvaise tolérance.

**Le pourcentage des patients qui répondaient aux 4 critères et recevaient ou non un bêtabloquant en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance dans l'analyse complémentaire a été de seulement 16%.**

## 04.4 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), PROCORALAN a fait l'objet de 307 317 prescriptions (214 100 prescriptions de PROCORALAN 5 mg et 93 217 prescriptions de PROCORALAN 7,5 mg). Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans la cardiopathie ischémique (12% des prescriptions), la cardiopathie artérioscléreuse (11% des prescriptions), l'insuffisance cardiaque (10% des prescriptions) et l'infarctus du myocarde (8,5% des prescriptions).

## 04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'angor<sup>30</sup> et sur l'insuffisance cardiaque<sup>31</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission, la place de PROCORALAN dans les stratégies thérapeutiques de l'angor stable et de l'insuffisance cardiaque n'a pas été modifiée.

### Insuffisance cardiaque

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 nébivolol) 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  $< 220$   $\mu\text{mol/l}$ .

Compte-tenu des résultats de l'étude SHIFT, PROCORALAN doit 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.

### Angor stable chronique

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

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> ESC Guidelines 2016 - Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37:2129-200.

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).

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.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Insuffisance cardiaque

► 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.

► Le rapport efficacité / effets indésirables est important chez les 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).

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe IV (représentant seulement 2% dans l'étude pivot SHIFT), l'efficacité de PROCORALAN ne peut être assurée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROCORALAN reste important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.**

#### 5.1.2 Angor stable chronique

► 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 entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

► Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par les inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), les dérivés nitrés retard et le nicorandil.

► 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROCORALAN :**

- **reste insuffisant 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 ».

- est insuffisant dans 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 ».

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de PROCORALAN dans son indication dans l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, la Commission donne un avis défavorable :

- au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de PROCORALAN 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 ».
- à l'inscription dans 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 ».

### ► Taux de remboursement proposé : 65%

### ► Conditionnements

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.

### ► Autres demandes

La Commission souhaite rappeler que la prescription initiale de PROCORALAN est à ce jour réservée aux cardiologues. La Commission rappelle également que la prescription dans l'indication « insuffisance cardiaque » doit être réservée 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.

### ► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ;
- aux présentations PROCORALAN 5 mg B/100 comprimés pelliculés (34009 567 208 1 1) et PROCORALAN 7,5 mg B/100 comprimés pelliculés (34009 567 209 8 9), agréées aux seules collectivités ;
- aux génériques de PROCORALAN 5 mg et 7,5 mg.