

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

ISOPTINE 40 mg, comprimés enrobés

Tube de 75, code CIP : 305 458-0

ISOPTINE 120 mg, gélules

Boîte de 30, code CIP : 354 779-1

Boîte de 90, code CIP : 371 404-2

ISOPTINE LP 240 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30, code CIP : 328 674-1

Boîte de 90, code CIP 371 524-8

ISOPTINE 5 mg/2 ml, solution injectable IV

Boîte de 5 ampoules, code CIP : 330 914-6

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	vérapamil
Code ATC (année)	C08DA01 (inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <i>Formes orales</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'angor sous toutes ses formes (40 mg et 120 mg) - Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires (40 mg et 120 mg) - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque (120 mg) - Hypertension artérielle (120 mg et LP 240 mg) - Traitement de l'angor stable (LP 240 mg) <p><i>Forme injectable</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardies jonctionnelles paroxystiques. - Certains troubles du rythme ventriculaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	<u>Dates des AMM initiales :</u> ISOPTINE 40 mg : 20/02/1989 ISOPTINE 120 mg : 05/04/1989 ISOPTINE LP 240 mg : 10/02/1987 ISOPTINE 5 mg/ 2 ml : 05/04/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	<u>2011</u> C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteur calcique C08D Inhibiteur calcique sélectifs à effets cardiaques directs C08DA01 Vérapamil
--------------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursable aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 28/10/2008).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Formes orales :

- Traitement de l'angor sous toutes ses formes (40 mg et 120 mg)
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires (40 mg et 120 mg)
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque (120 mg)
- Hypertension artérielle (120 mg et LP 240 mg)
- Traitement de l'angor stable (LP 240 mg)

Forme injectable :

- Tachycardies jonctionnelles paroxystiques.
- Certains troubles du rythme ventriculaire. »

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de première inscription : Avis favorable à l'inscription. SMR important.

ISOPTINE 40 mg : arrêté du 25/02/1969

ISOPTINE 120 mg : arrêté du 27/02/2001 (B/30) et du 27/07/2006 (B/90)

ISOPTINE 240 mg : arrêté du 11/02/1988 (B/30) et du 27/07/2006 (B/90)

ISOPTINE 5 mg/2 ml : arrêté du 07/02/1990

Avis de renouvellement d'inscription (ISOPTINE gamme) : 07/11/2007

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études cliniques :

- La méta-analyse de Delaney 2011¹, dans l'indication « tachycardies », qui a comparé le vérapamil à l'adénosine en termes de taux de réversion du rythme sinusal. Les auteurs de cette méta-analyse qui a inclu 8 études, concluent à une absence de différence significative entre les traitements.
- L'étude Bangalore 2008² dans l'indication « prévention secondaire de l'infarctus du myocarde » qui a comparé le vérapamil à l'aténolol en termes de survenue d'événements cardiovasculaires (décès toutes causes, IDM et AVC non fatal) chez des patients avec antécédents d'IDM. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise par le laboratoire pour les autres indications de l'AMM.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions des précédents avis de la commission.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 28 juillet 2007 au 24 janvier 2010 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 3 360 013 patients-années pour les formes orales et 2 843 487 patients-années pour la forme injectable. Au total, au cours de ces périodes, 416 cas de pharmacovigilance décrivant 1 211 événements indésirables ont été notifiés dont 522 graves non listés.

Les événements graves inattendus les plus fréquemment rencontrés ont été :

- affections psychiatriques : suicide (38), tentative de suicide (11),
- affections du système nerveux : syncope (4),
- affections cardiaques : arrêt cardiaque (11), arrêt cardio-respiratoire (11).

L'analyse de ces données n'a pas modifié le profil de tolérance de ces spécialités mais des modifications du RCP ont été nécessaires :

- rectificatif du 28/08/2009, avec notamment des modifications des paragraphes :
 - contre-indications : ajout des choc cardiogéniques, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
 - effets indésirables : ajout « Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ».
- rectificatif du 17/12/2011 : attente retour labo
 - contre-indications : ajout notamment des fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, et de l'association avec l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole.
 - effets indésirables : ajout des pauses sinusales, flushs, nausées, vomissements, constipation quelques fois sévère imposant l'arrêt du traitement, affections du système nerveux (céphalées, étourdissements, paresthésies, tremblements, somnolence), affections de l'oreille et du labyrinthe (sensations vertigineuses), affections de la peau et du tissu sous-cutané (syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, prurit, érythème polymorphe), affections musculo-squelettiques et systémiques (faiblesse musculaire, douleurs musculaires ou articulaires), affections des organes de reproduction et du sein (impuissance, gynécomastie, galactorrhée,

¹ Delaney B et al. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for treatment of stable paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2011; 18(3):148-52.

² Bangalore S et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction : an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. Am Heart J. 2008 aug;241-7.

élévation du taux de prolactine), et de dans de rares cas d'hypersensibilité, bronchospasme

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), ISOPTINE a fait l'objet de 582 000 prescriptions (377 000 prescriptions d'ISOPTINE 240 mg, 155 000 prescriptions d'ISOPTINE 120 mg et 51 000 prescriptions d'ISOPTINE 40 mg).

ISOPTINE 240 mg est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (68,1% des prescriptions), l'angor (5,6%), les cardiopathies ischémiques (7%) et les arythmies (5,8%).

ISOPTINE 120 mg est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (39,5% des prescriptions), l'angor (2,6%), les cardiopathies ischémiques (16,1%) et les arythmies (10,5%).

Le faible nombre de prescriptions d'ISOPTINE 40 mg ne permet pas l'analyse qualitative des données.

ISOPTINE 5 mg/2 ml n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans les panels de prescriptions dont on dispose.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle³, l'angor⁴, les troubles du rythme^{5,6} et l'infarctus du myocarde^{7,8} ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (7 novembre 2007).

³ Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC) Journal of hypertension 2007 ;25 :1013-85.

⁴ "The task force on management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines of the management of stable angina pectoris". Eur Heart J, 2006;27:1341-81.

⁵ ACC/AHA/ESC 2006 "Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" Circulation.2006;114:e385-e484.

⁶ NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35-38.

⁷ ESC Guidelines "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation" European Heart Journal 2008;29:2909-45.

⁸ ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission, estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

▀ Service Médical Rendu

- *Angor*

L'angor constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les spécialités ISOPTINE constituent des traitements à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récides des crises angineuses.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités constituent un traitement médicamenteux de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités ISOPTINE 40 mg et 120 mg **reste important** dans cette indication.

- *Troubles du rythme.*

Les troubles du rythme peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Les spécialités ISOPTINE entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires (ISOPTINE 40 mg et 120 mg) et les tachycardies jonctionnelles paroxystiques ou certains troubles du rythme ventriculaire (ISOPTINE 5 mg/ 2 ml) .

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ISOPTINE 40 mg et 120 mg et 5 mg/2 ml **reste important** dans cette indication.

- *Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque (120 mg)*

Le post-infarctus du myocarde est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Chez les patients en post-infarctus, ces spécialités s'inscrivent dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.

Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est important.

ISOPTINE 120 mg est un traitement de deuxième intention à utiliser en cas de contre-indication ou intolérance aux bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Le service médical rendu par ISOPTINE 120 mg **reste important** dans cette indication.

- *Hypertension artérielle*

L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

Les spécialités ISOPTINE entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Le service médical rendu par les spécialités ISOPTINE 120 et 240 mg **reste important** dans cette indication.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que :
Le service médical rendu par ISOPTINE reste important dans les indications de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▸ Taux de remboursement proposé : 65%

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▸ **Conditionnements**

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