

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**PROCORALAN** (ivabradine), inhibiteur sélectif des canaux *I_f***Avis défavorable au maintien du remboursement dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique****L'essentiel**

- ▶ PROCORALAN a l'AMM 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 (indication non remboursable).
- ▶ Dans cette indication, l'efficacité de l'ivabradine n'a été démontrée que sur des critères pharmacodynamiques ou symptomatiques, notamment le maintien de la diminution de la fréquence cardiaque et des paramètres ergométriques, sans démonstration de son intérêt sur des critères cliniques de morbi-mortalité.
- ▶ Une augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires (critère composite combinant mortalité cardiovasculaire et infarctus du myocarde non fatal) par rapport au placebo a été mise en évidence dans un sous-groupe de patients présentant un angor de classe II à IV.
- ▶ Selon les données disponibles, il existe aussi un risque important de bradycardie et de fibrillation auriculaire avec l'ivabradine.

Autres indications

PROCORALAN a l'AMM 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.

Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

En plus des 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.

En première intention, les bêtabloquants 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 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 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 présentant un angor stable mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques (non remboursable à ce jour).

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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 de cette indication.

Données cliniques

- L'efficacité de l'ivabradine n'a été démontrée que sur des critères pharmacodynamiques ou symptomatiques, notamment le maintien de la diminution de la fréquence cardiaque et des paramètres ergométriques. L'étude BEAUTIFUL n'a pas permis de démontrer l'efficacité de l'ivabradine par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque). De même, l'étude SIGNIFY n'a pas permis de démontrer l'efficacité de l'ivabradine par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal). De plus elle a mis en évidence une augmentation du risque de survenue de ces événements (mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal) dans un sous-groupe de patients ayant un angor de classe II à IV, défini a priori.
- En termes de tolérance, les données disponibles mettent en avant un risque important de bradycardie et de fibrillation auriculaire avec l'ivabradine.
- Compte tenu de l'ensemble de ces données, l'intérêt de l'ivabradine chez les patients présentant un angor stable par rapport aux nombreuses alternatives disponibles (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, ranolazine, nicorandil) est remis en cause.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PROCORALAN est insuffisant dans le traitement de l'angor stable chronique pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 juin 2015 (CT-13910) disponible sur www.has-sante.fr

i

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.