

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

3 octobre 2001

ZOFENIL 7,5 mg, comprimé pelliculé
ZOFENIL 15 mg, comprimé pelliculé
ZOFENIL 30 mg, comprimé pelliculé
ZOFENIL 60 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28

Laboratoires MENARINI INTERNATIONAL

Zofénopril

Liste I

Date de l'AMM: 29 mars 1999, extension d'indication thérapeutique : 30 mars 2001 dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités et sécurité sociale

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA

Principe actif

Zofénopril

Originalité

ZOFENIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine indiqué dans l'hypertension artérielle et dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

Indications thérapeutiques

♦ Hypertension

ZOFENIL est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

♦ Infarctus du myocarde en phase aiguë

ZOFENIL est indiqué dans le traitement instauré au cours des 24 premières heures d'un infarctus du myocarde en phase aiguë, avec ou sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, chez les patients hémodynamiquement stables n'ayant pas reçu de traitement thrombolitique.

Posologie

♦ Hypertension

Patients sans déplétion hydrosodée

Le traitement doit être débuté avec une posologie de 15 mg par jour en une prise qui peut être augmentée jusqu'à l'obtention d'un contrôle optimal de la pression artérielle.

La posologie usuelle est de 30 mg par jour.

La dose maximale est de 60 mg par jour en une ou deux prises.

En cas de réponse insuffisante d'autres agents antihypertenseurs comme les diurétiques peuvent être ajoutés.

Patients susceptibles d'avoir une déplétion hydrosodée (cf RCP)

Patients avec insuffisance rénale et dialyse (cf RCP)

Posologie chez le sujet âgé (cf RCP)

Posologie en cas d'insuffisance hépatique (cf RCP)

Enfants (cf RCP)

♦ Infarctus du myocarde en phase aiguë

Le traitement par ZOFENIL devra être débuté dans les 24 premières heures après le début des symptômes de l'infarctus du myocarde et être poursuivi pendant 6 semaines.

La posologie devra être la suivante :

1^{er} et 2^{ème} jours : 7,5 mg toutes les 12 heures

3^{ème} et 4^{ème} jours : 15 mg toutes les 12 heures

Du 5^{ème} jour jusqu'à la fin du traitement : 30 mg toutes les 12 heures.

En cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120 mm Hg au début du traitement ou dans les 3 jours suivant l'infarctus, la posologie journalière ne devra pas être augmentée. En cas de survenue d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg), Le traitement peut être continué avec la posologie précédemment tolérée.

En cas de survenue d'une hypotension sévère (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg sur deux mesures consécutives éloignées d'au moins une heure) le traitement devra être interrompu.

Après 6 semaines de traitement, les patients devront être réévalués et le traitement devra être interrompu chez les patients ne présentant pas de signes d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Si ces signes sont présents, le traitement devra être poursuivi à long terme.

Les patients devront aussi recevoir, de façon appropriée, les traitements standards tels que les dérivés nitrés, l'aspirine ou les bêtabloquants.

Posologie chez le sujet âgé (cf RCP)

Posologie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique (cf RCP)

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2000 :

C	:	Système cardio-vasculaire
09	:	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
A	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
A	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés

Classement dans la nomenclature ACP :

C	:	Système cardio-vasculaire
C5	:	Hypertension artérielle
P6	:	Modificateurs du système rénine-angiotensine
P6-1	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

Indiqués à la fois dans l'hypertension artérielle et dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë :

CAPTOLANE 25 mg, 50 mg (captopril)

LOPRIL 25 mg, 50 mg (captopril)

PRINIVIL 5 mg, 20 mg (lisinopril)

ZESTRIL 5 mg, 20 mg (lisinopril)

Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antihypertenseurs.

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale

- le premier en nombre de journées de traitement :
LOPRIL
- les plus économiques en coût de traitement médicamenteux:
PRINIVIL
ZESTRIL
- les derniers inscrits :

PRINIVIL
ZESTRIL

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (2000)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

♦ *Hypertension artérielle*

Les études ont inclus 3109 patients hypertendus.

Compareurs : aténolol 50 mg et 100 mg/j, hydrochlorothiazide 25 mg/jour, énalapril 5 mg/jour, énalapril 2,5 mg à 10 mg/jour, énalapril 20 et 40 mg/j, nifédipine 40 mg/jour, propranolol 80 à 160 mg/jour, amlodipine 5 mg, losartan 30 mg.

Le rapport efficacité/effets indésirables du ZOFENIL est du même ordre que celui des compareurs.

Actuellement il n'existe pas de données de morbi-mortalité pour zofénopril chez les patients hypertendus.

♦ *Infarctus du myocarde en phase aiguë*

Une étude (SMILE 1) zofénopril versus placebo a été réalisée chez 1 556 patients ayant un infarctus du myocarde de localisation antérieure et n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique.

Le traitement était commencé dans les 24 heures et poursuivi 6 semaines.

La majorité des patients n'avait pas d'insuffisance cardiaque (86 % des patients).

La mortalité à 6 semaines dans le groupe placebo était comparable à celle observée dans les études portant sur les infarctus « tout venant » dans la plupart des études réalisées avec les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ISIS IV, GISSI III, CCS I).

L'administration précoce dans les 24 heures a également été celle des études réalisées chez des patients non sélectionnés pour leur insuffisance cardiaque (ISIS IV, GISSI III, CCS I).

L'incidence du critère principal combiné (insuffisance cardiaque sévère et/ou décès à 6 semaines) était diminuée dans le groupe de patients traités par zofénopril (zofénopril 7,1 %, placebo 10,6 %).

A un an, le taux de survie était amélioré dans le groupe zofénopril. Le résultat est comparable aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Une étude (SMILE 2) zofénopril versus lisinopril a été réalisée chez 1 024 patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

L'efficacité était comparable dans les deux groupes.

Durant la phase initiale d'escalade posologique, les hypotensions étaient moindres dans le groupe zofénopril.

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

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

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de très nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

ZOFENIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

Stratégie thérapeutique recommandée

Références médicales opposables 1998

Thème 14 : Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse.

Population cible

HTA essentielle légère à modérée

La prévalence de l'HTA –diagnostiquée et traitée– serait d'environ 5,5 millions patients. La quasi-totalité des patients souffrent d'HTA légère à modérée.

Infarctus du myocarde

La population cible de ZOFENIL dans l'indication infarctus du myocarde est estimée à partir des hypothèses suivantes :

Selon les données des trois registres MONICA (1997-1998) extrapolées à la population française environ 45 000 infarctus du myocarde surviendraient chaque année.

5% à 10% des patients présentant un infarctus du myocarde sont en état de choc cardiogénique. Ces patients représentent la majorité des patients hémodynamiquement instables.

25% à 45% patients sont traités par thrombolyse dans la phase aiguë de leur infarctus du myocarde.

Sur ces bases, la population cible de ZOFENIL, correspondant aux patients présentant un IDM, hémodynamiquement stables et n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique en phase aiguë de leur IDM, serait de l'ordre 24 000 à 34 000 patients

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement est adapté.

Taux de remboursement : 65 %