

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

TEOULA 7,5 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 186-6)

B/ 90 (CIP : 374 187-2)

TEOULA 15 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 188-9)

B/ 90 (CIP : 374 189-5)

TEOULA 30 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 190-3)

B/ 90 (CIP : 374 192-6)

TEOULA 60 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 193-2)

B/ 90 (CIP : 374 194-9)

ZOFENIL 7,5 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 195-5)

B/ 90 (CIP : 374 196-1)

ZOFENIL 15 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 197-8)

B/ 90 (CIP : 374 198-4)

ZOFENIL 30 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 199-0)

B/ 90 (CIP : 374 200-9)

ZOFENIL 60 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 (CIP : 374 201-5)

B/ 90 (CIP : 374 202-1)

Laboratoire MENARINI

DCI	zofénopril
Code ATC	C09AA15 (IEC)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission dans l'indication infarctus du myocarde
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Hypertension artérielle. - ZOFENIL/TEOULA 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.»

SMR	Hypertension artérielle : SMR important Poste-infarctus récent : SMR important dans les populations précisées ci-dessous.
ASMR	ZOFENIL/TEOULA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.
Place dans la stratégie thérapeutique	Hypertension artérielle : Le zofénopril, comme les autres IEC, est un traitement de première intention de l'hypertension artérielle. Post-infarctus récent : Chez les patients en post-infarctus récent, les IEC s'inscrivent dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques. Selon l'ESC 2011 et l'ESC 2012, l'utilisation des IEC est recommandée en première intention en l'absence de contre-indication dans les 24 heures suivantes en cas de : - syndrome coronaire aigu (ST-) chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), chez les patients avec insuffisance cardiaque, les patients diabétiques, hypertendus, - IDM ST+ chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, diabète, insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'IDM.
Recommandations	Avis favorable au maintien de l'inscription

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 29 mars 1999 Pays membre rapporteur : Royaume-Uni	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	Année C C09 C09A C09AA C09AA15	Système cardiovasculaire Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés zofénopril calcium

02 CONTEXTE

Considérant l'évolution de la stratégie de prise en charge de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer notamment le service médical rendu des spécialités à base de zofénopril (TEOULA/ZOFENIL) dans cette indication.

La Commission procède simultanément au renouvellement d'inscription de ces spécialités dans l'ensemble de leurs indications (Hypertension artérielle et infarctus du myocarde).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypertension artérielle ;

ZOFENIL/TEOULA 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 thrombolytique. »

04 POSOLOGIE

Hypertension

« L'adaptation posologique est fonction de la valeur de la pression artérielle mesurée juste avant l'administration de la dose suivante. L'augmentation de la dose doit se faire par paliers de 4 semaines.

Patients sans déplétion hydrosodée : Le traitement doit être débuté avec une posologie de 15 mg par jour en 1 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 : La première administration peut entraîner une hypotension chez les patients à haut risque ([voir rubrique 4.4](#) du RCP). La mise en route du traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) nécessite une correction des déplétions en sel et/ou en eau, un arrêt du traitement par les diurétiques 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par les IEC et une dose initiale de 15 mg par jour. Si cela n'est pas possible, une dose initiale de 7,5 mg sera administrée. Les patients présentant un risque aigu d'hypotension sévère doivent être suivis, de préférence à l'hôpital, aussi longtemps que l'effet

maximal est attendu après l'administration de la 1^{ère} dose et à chaque fois que la posologie de l'IEC et/ou des diurétiques est augmentée. Cela s'applique aussi aux patients avec angor ou maladie cérébrovasculaire, chez qui une hypotension excessive peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Patients avec insuffisance rénale et dialyse : Chez les patients hypertendus avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 45 ml/min), la même posologie peut être employée que pour les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 ml/min), on administrera la moitié de la dose thérapeutique du ZOFENIL; le schéma posologique à raison d'une prise par jour ne nécessite pas de modification. La dose initiale et le schéma posologique de ZOFENIL chez les patients hypertendus sous dialyse doit être le quart de la dose administrée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. De récentes observations cliniques ont montré une incidence élevée de réactions anaphylactoïdes chez les patients recevant des IEC durant une hémodialyse utilisant des membranes de haut flux ou lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) ([voir rubrique 4.4](#) du RCP).

Posologie chez les sujets âgés : Chez les sujets âgés avec une clairance de la créatinine normale, aucun ajustement n'est nécessaire. Chez les sujets âgés avec une clairance de la créatinine réduite (moins de 45 ml/min), la moitié de la dose quotidienne est recommandée.

La clairance de la créatinine peut être estimée à partir de la créatinine sérique selon la formule suivante:

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)} \times 72}$$

Cette méthode de calcul est valable pour les sujets de sexe masculin. Elle doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique : Chez les patients hypertendus avec une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose initiale de ZOFENIL est la moitié de la dose administrée aux patients ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients hypertendus avec une insuffisance hépatique sévère, ZOFENIL est contre-indiqué.

Enfants : La tolérance et l'efficacité de ZOFENIL chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

« Le traitement par Zofenil devra débuter 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^e jours : 7,5 mg toutes les 12 heures.
- 3^e et 4^e jours : 15 mg toutes les 12 heures.
- du 5^e 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.

Sujet âgé : Zofenil doit être utilisé avec précaution chez les patients de plus de 75 ans.

Patient ayant un dysfonctionnement rénal ou patient dialysé : L'efficacité et la tolérance de Zofenil au cours de l'infarctus du myocarde n'ont pas été établies chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal ou qui sont dialysés. C'est pourquoi Zofenil ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Patient ayant un dysfonctionnement hépatique : L'efficacité et la tolérance de Zofenil au cours de l'infarctus du myocarde n'ont pas été établies chez les patients ayant une insuffisance hépatique. C'est pourquoi Zofenil ne doit pas être utilisé chez ces patients. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle essentielle est un facteur de risque qui peut entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires, des séquelles de ces complications ou conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients hypertendus pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par les 5 classes d'antihypertenseurs (ARA II, diurétiques, IEC, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) qui ont démontré un bénéfice en prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Le zofénopril fait partie de la classe des IEC.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

A la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu (SCA) sans sus décalage ST (ST -)¹ :

L'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusqu'à 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'une héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, d'aspirine (AAS), d'un bêtabloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel (PLAVIX) avec l'aspirine. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé.

Selon les recommandations de l'ESC 2011, les IEC sont indiqués en l'absence de contre-indication, dans les 24 heures suivants le syndrome coronaire aigu (ST-) chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), chez les patients avec insuffisance cardiaque, les patients diabétiques, hypertendus ou avec une maladie coronaire.

A la phase aiguë d'un SCA avec sus décalage ST (ST +)^{2,3} :

Selon une conférence de consensus française de 2007⁴, la désobstruction coronaire précoce

¹ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 :2999–3054

² ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012 ;33 : 2569–619.

³ ESC Guidelines for the Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2008;29:2909-45.

contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX) est prescrit soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiqué. La dose de charge recommandée est de 300 mg chez les patients de moins de 75 ans et de 75 mg chez ceux de plus de 75 ans.

Selon les recommandations de l'ESC 2012², les IEC sont recommandés dans les 24 heures suivant l'IDM ST+ uniquement chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, diabète, insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'IDM.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Hypertension artérielle : Ce sont tous les autres IEC indiqués dans l'hypertension artérielle : bédazipril, Captopril, cilazapril, énalapril, fosinopril, imidapril, Lisinopril, moexipril, périndopril, quinalapril, ramipril, trandolapril (SMR important).

Ce sont aussi les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle :

- classes de médicaments ayant démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire : bêtabloquants, diurétiques, inhibiteur calciques, inhibiteurs de l'angiotensine II (ARA II).
- classes de médicaments n'ayant pas démontré de bénéfice en termes de mortalité : alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Infarctus du myocarde en phase aiguë : Ce sont les autres IEC indiqués en phase aiguë de l'infarctus :

- Captopril (CAPTOLANE, LOPRIL et génériques) : indiqué dans « l'Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable », **SMR important**.
- Lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques) : indiqué dans le « Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dès les 24 premières heures », **SMR important**.

Ce sont aussi les autres antihypertenseurs indiqués en phase aiguë de l'IDM : les ARA II (valsartan : NISIS, TAREG), bêtabloquants (aténolol : TENORMINE / métoprolol : SELOKEN, LOPRESSOR).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

« Pour chacune des indications, les comparateurs les plus pertinents sont les autres IEC ».

⁴ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la Haute Autorité de Santé ; 06 février 2007

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Date de début de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Bulgarie	Zofénopril 30 mg : juin 2005 Zofénopril 7,5 mg : mai 2010	Infarctus du myocarde
Grèce	1 ^{er} janvier 2004	Infarctus du myocarde
Irlande	1 ^{er} novembre 2001	Infarctus du myocarde
Italie	2 octobre 2000	Infarctus du myocarde
Lituanie	2004	Infarctus du myocarde
Pays-Bas	1 ^{er} octobre 2000	Infarctus du myocarde
Portugal	2 décembre 2002	Infarctus du myocarde
Roumanie	2005	Infarctus du myocarde

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	03/10/2001 Inscription
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée
	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 thrombolytique.
SMR	important

Date de l'avis (motif de la demande)	25/04/2007 Renouvellement d'inscription
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée
	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 thrombolytique.
SMR	important

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Hypertension artérielle

Le laboratoire a fourni six nouvelles études cliniques randomisées (Nilsson 2007⁵, Narkiewicz 2007⁶, Leonetti 2006⁷, Frasang 2007⁸, Mallion 2007⁹, Pareti 2006¹⁰) qui confirment l'intérêt du zofénopril, utilisé seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

9.1.2 Infarctus du myocarde en phase aiguë

Dans cette indication le laboratoire a fait état des études SMILE 1 et 2 qui avaient été soumises lors de la première demande d'inscription en 2001 et reprises dans l'avis de la Commission du 3 octobre 2001 ; cet avis mentionnait :

« 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 ».

Le laboratoire a également déposé des analyses *post-hoc* de l'étude SMILE 1 réalisées dans des sous-groupes de patients diabétiques, hypertendus, hypercholestérolémiques, ST-, et avec insuffisance cardiaque ; compte-tenu de leur méthodologie, elles ne seront pas développées dans cet avis.

Le laboratoire a déposé l'étude SMILE 3¹¹ dont l'objectif était d'évaluer les effets cardioprotecteurs

⁵ Nilsson P. et al. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. Blood Pressure 2007;16(Suppl 2):25-30

⁶ Narkiewicz K. et al. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. Blood Pressure 2007;16(Suppl 2):7-12.

⁷ Leonetti G. et al. A similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients. Blood Pressure 2006;15(Suppl 1):18-26.

⁸ Frasang C. et al. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. Blood Pressure 2007;16(Suppl 2):19-24.

⁹ Mallion JM. et al. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with énalapril in mild to moderate hypertension. Blood Pressure 2007;16(Suppl 2):13-18.

¹⁰ Parati G. et al. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. Blood Pressure 2006;15(Suppl 1):7-17.

¹¹ Borghi et al. Effects of zofenopril on myocardial ischaemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function : the SMILE-ischaemia study. Am Heart J. 2007 march:e7-14.

du zofénopril en termes de charge ischémique chez des patients ayant un IDM et dont la fonction ventriculaire gauche était préservée. Dans cette étude les patients ont été traités par zofénopril à 30 ou 60 mg ou placebo pendant 6 mois ce qui n'est pas conforme à la posologie validée par l'AMM qui précise notamment que « 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 ».

Enfin, le laboratoire a fait état des études SAVE¹², TRACE¹³, AIRE¹⁴, ISIS¹⁵, GISSI-3¹⁶ réalisées avec d'autres IEC en phase aiguë de l'IDM ; dans la mesure où ces études n'ont pas spécifiquement étudié le zofénopril, elles ne seront pas développées dans cet avis.

09.2 Effets indésirables

9.2.1. Données issues des PSUR

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} décembre 2007 au 30 juin 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à environ 14,7 millions de patient-mois. Au cours de cette période, 138 effets indésirables ont été observés dont 50 graves (24 inattendus médicalement confirmés). Il s'agissait essentiellement :

- d'atteintes de la peau et des tissus mous (6) : troubles cutanés SAI, éruption prurigineuse, prurit généralisé, transpiration, urticaire (2).
- du système vasculaire, avec notamment des hypotensions.

Le risque rare de pancréatite, d'ictère cholestatique, d'hépatite et d'occlusion intestinale a été rajouté dans la rubrique 4.8 du au RCP par un rectificatif d'AMM en date du 22/10/2010.

9.2.2. Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1\%$) sont des vertiges, céphalées, toux, nausées/vomissements.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), ZOFENIL a fait l'objet de 129 000 prescriptions. ZOFENIL est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (69,1% à 100% des prescriptions en fonction des présentations).

TEOULA n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

¹² Pfeffer et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigator. N Engl J Med. 1992 Sep 3; 327:669-77.

¹³ Kober et al. A clinical trial of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. TRACE study group. N Engl J Med 1995 Dec 21; 333:1670-6.

¹⁴ The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Lancet 2 October 1993; 342 :821- 8.

¹⁵ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. The Lancet 18 March 1995; 345:669 – 82.

¹⁶ GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. 1994 May 7; 343:1115-22.

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données cliniques déposées par le laboratoire dans l'hypertension artérielle confirment l'intérêt du zofénopril, utilisé seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

De même les données cliniques déposées dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë confirment l'intérêt du zofénopril chez les patients avec dysfonction ventriculaire.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) sont des vertiges, céphalées, toux, nausées/vomissements.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle essentielle est un facteur de risque qui peut entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires, des séquelles de ces complications ou conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients hypertendus pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par les 5 classes d'antihypertenseurs (ARA II, diurétiques, IEC, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) qui ont démontré un bénéfice en prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Place du Zofénopril :

Le zofénopril, comme les autres IEC, est recommandé en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

A la phase aiguë d'un Syndrome coronaire aigu (SCA) sans sus décalage ST (ST -)¹⁷ :

L'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusqu'à 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'une héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, d'aspirine (AAS), d'un bêtabloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel (PLAVIX) avec l'aspirine. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé.

Selon les recommandations de l'ESC 2011, les IEC (dont le zofénopril) sont indiqués en l'absence de contre-indication, dans les 24 heures suivants le syndrome coronaire aigu (ST-) chez les

¹⁷ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 :2999-3054

patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), chez les patients avec insuffisance cardiaque, les patients diabétiques, hypertendus ou avec une maladie coronaire.

A la phase aiguë d'un SCA avec sus-décalage ST (ST+) ^{18,19} :

Selon une conférence de consensus française de 2007²⁰, la désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX) est prescrit soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée. La dose de charge recommandée est de 300 mg chez les patients de moins de 75 ans et de 75 mg chez ceux de plus de 75 ans.

Selon les recommandations de l'ESC 2012², les IEC (dont le zofénopril) sont recommandés dans les 24 heures suivant l'IDM ST+ uniquement chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, diabète, insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'IDM.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZOFENIL/TEOULA reste important dans l'hypertension artérielle.

¹⁸ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012 ;33 : 2569–619.

¹⁹ ESC Guidelines for the Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2008;29:2909-45.

²⁰ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la Haute Autorité de Santé ; 06 février 2007

Infarctus du myocarde en phase aiguë

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

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

► Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.

► Chez les patients en post-infarctus récent, les IEC s'inscrivent dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques. Selon l'ESC 2011 et l'ESC 2012, l'utilisation des IEC est recommandée en première intention en l'absence de contre-indication dans les 24 heures suivantes en cas de :

- syndrome coronaire aigu (ST-) chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), chez les patients avec insuffisance cardiaque, les patients diabétiques, hypertendus,
- IDM ST+ chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, diabète, insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'IDM.

► Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZOFENIL/TEOULA reste important dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'hypertension artérielle et l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dans les populations décrites ci-dessus, et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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