



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

captopril

LOPRIL 25 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 326 836 4 2)

B/90 (CIP : 34009 372 284 0 4)

LOPRIL 50 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 326 835 8 1)

B/90 (CIP : 34009 372 285 7 2)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	C09AA01 (inhibiteur de l'enzyme de conversion)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Hypertension artérielle. - Insuffisance cardiaque congestive. - Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable. - Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %). - Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20/02/1981 (procédure nationale) ; Rectificatifs : 14 mai 2013, 8 septembre 2014 et 28 mai 2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 C C09 C09A C09AA C09AA01	Système cardiovasculaire Agents agissant sur le système rénine - angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés captopril

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/04/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 17 novembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de LOPRIL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive
- Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
- Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque.
- Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant. Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité chez les patients en post-IDM (Etude CVAS¹) et dans l'insuffisance cardiaque congestive (revue Cochrane²). Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans les autres indications.

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

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 15 avril 2010 au 14 avril 2015). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 816 102 patients dans le monde. Sur cette période, 1 647 événements indésirables ont été rapportés, dont 219 Egraves.

- **Engagements supplémentaires (demandes des Autorités compétentes ou autres points non considérés comme des signaux)**

Troubles de la perception

Sur la période du 15 avril 2010 au 14 avril 2015 un seul cas de trouble de la perception a été identifié incluant l'événement hallucination.

Les hallucinations ont été identifiées comme un effet devant être surveillé de près suite à la revue cumulative des cas détectés dans la littérature sur la période couverte par le précédent PSUR.

BRISTOL-MYERS SQUIBB continuera de surveiller les hallucinations et réévaluera les données disponibles dans le cadre plus large d'un effet de classe suite à la notification du PRAC de mai 2015 incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les hallucinations dans la section « nouveau signal ».

Syndrome parkinsonien

Sur la période du 15 avril 2010 au 14 avril 2015, 3 cas (1 grave et 2 non-graves) ont été identifiés incluant les événements dysphonie (2) et diminution de la mobilité (1).

BRISTOL-MYERS SQUIBB continuera de surveiller l'aggravation de la maladie de Parkinson.

- **Nouvelles informations concernant des risques potentiels importants identifiés**

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Le PRAC a publié une évaluation scientifique et une recommandation finale sur le rapport bénéfice/risque du double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'utilisation combinée d'IEC, d'ARAI et d'aliskiren.

Il est établi que l'association d'IEC, d'ARAI ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA n'est pas recommandé.

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

¹ Yano H et al. Effects of valsartan, an angiotensin II receptor blocker, on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction who receive an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Circ J. 2012;76(6):1442-51.

² Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure (Review). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2012, Issue 4.

Les IEC et les ARAI ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique et l'utilisation concomitante de l'aliskiren avec un IEC ou un ARAI en cas d'insuffisance rénale ou de diabète est contre-indiquée.

Suite à la restriction relative à l'utilisation combinée de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA), le CCDS du captopril a été mis à jour ainsi que le RCP.

▪ **Nouvelles informations concernant des risques importants identifiés**

Œdème de Quincke

Au cours de la période considérée, 67 cas ont été rapportés :

- 51 cas médicalement confirmés, dont 29 considérés comme grave (20 cas spontanés, 8 cas issus de la littérature scientifique publiée et 1 cas d'essai clinique). Aucun décès n'a été rapporté.
- 16 cas non médicalement confirmés, dont 2 considérés comme graves. Aucun décès n'a été rapporté.

Insuffisance rénale

Au cours de la période considérée, 11 cas ont été rapportés. Aucun décès n'a été rapporté.

En conclusion aucun risque additionnel n'a été détecté pendant cette période pour les risques identifiés œdème de Quincke et insuffisance rénale.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « posologies et mode d'administration », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2015), LOPRIL a fait l'objet de 35 591 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{3,4,5}, l'infarctus du myocarde^{6,7,8} l'insuffisance cardiaque^{9,10,11} et les néphropathies¹² leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

³ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

⁴ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219..

⁵ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

⁶ ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

⁷ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

⁸ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

⁹ ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29(19):2388-442.

¹⁰ ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 novembre 2010 la place de LOPRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 novembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans l'hypertension artérielle

- ▀ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Les spécialités LOPRIL entrent dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▀ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▀ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Les spécialités LOPRIL entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▀ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Infarctus du myocarde

- ▀ Les événements (décès ou accidents cardiovasculaires) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et 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 dans l'extension d'indication est important.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant

- ▀ Les néphropathies sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de LOPRIL reste important.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- ▀ Ces spécialités sont un médicament de première intention.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOPRIL reste important dans les indications de l'AMM.

¹¹ NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

¹² Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations ANAES 2004

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 dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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