



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

vérapamil

ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé

Boite de 75 comprimés (CIP : 34009 305 458 0 5)

ISOPTINE 120 mg, gélule

Boite de 30 gélules (CIP : 34009 354 779 1 0)

Boite de 60 gélules (CIP : 34009 371 404 2 3)

ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 328 674 1 7)

Boite de 90 comprimés (CIP : 34009 371 524 8 8)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C08DA01 (Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>ISOPTINE 40 mg :</u> - « Traitement de l'angor sous toutes ses formes ; - Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. » <u>ISOPTINE 120 mg :</u> - « Traitement de l'angor sous toutes ses formes ; - Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires ; - Hypertension artérielle ; - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêta-bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque. » <u>ISOPTINE LP 240 mg :</u> - « Hypertension artérielle ; - Traitement de l'angor stable. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Dates initiales (procédures nationales) :</u> - ISOPTINE 40 mg : 20/02/1989 - ISOPTINE 120 mg : 05/04/1989 - ISOPTINE LP 240 mg : 10/02/1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Les spécialités à base de vérapamil font l'objet d'une RTU, octroyée le 03/08/2015, dans l'indication « traitement prophylactique de l'angie vasculaire de la face ».
Classification ATC	2017 C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteur calcique C08D Inhibiteur calcique sélectifs à effets cardiaques directs C08DA Dérivé de phénylalkylamine C08DA01 vérapamil

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 02/10/2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités ISOPTINE restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ISOPTINE 40 mg :

- « Traitement de l'angor sous toutes ses formes ;
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. »

ISOPTINE 120 mg :

- « Traitement de l'angor sous toutes ses formes ;
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires ;
- Hypertension artérielle ;
- 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. »

ISOPTINE LP 240 mg :

- « Hypertension artérielle ;
- Traitement de l'angor stable. »

03.2 Posologies

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans l'indication « **hypertension artérielle** » reposent sur une sous-analyse¹ de l'étude INVEST² randomisée en ouvert qui avait évalué l'efficacité sur la morbi-mortalité de stratégies thérapeutiques à base de vérapamil LP ou d'aténolol chez 22 576 patients coronariens atteints d'hypertension artérielle. Cette sous-analyse, prévue au protocole, avait pour objectif d'évaluer l'effet de ces stratégies thérapeutiques sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle chez 117 patients. A 6 mois de traitement, près de 67 % des patients traités par vérapamil LP et 61 % de ceux traités par aténolol avaient reçu du trandolapril et/ou de l'hydrochlorothiazide en raison d'une pression artérielle non contrôlée (prévu au protocole). Ces données, comparant des stratégies thérapeutiques, ne permettent pas d'évaluer l'effet intrinsèque du vérapamil.

► Dans les indications « **Traitement de certains troubles du rythme cardiaque** » et « **Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires** », les nouvelles données reposent sur une étude³ randomisée, en ouvert, monocentrique, prospective, ayant évalué l'efficacité du vérapamil oral sur la diminution des taux de récurrence précoces des tachycardies paroxystiques supraventriculaires après cardioversion en rythme sinusal par adénosine IV. En raison de ses faiblesses méthodologiques, cette étude n'a pas été prise en compte.

► Aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise par le laboratoire pour les indications « **Traitement de l'angor** » et « **Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde** ».

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

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire reposent sur les cinq derniers PSUR couvrant la période du 25 janvier 2010 au 28 février 2017. L'exposition cumulée des patients au traitement a été estimée à 6 924 497 patient-années. Durant la période couverte par ces PSUR, 2 004 cas de pharmacovigilance médicalement confirmé ont été rapportés, correspondant à 4 695 effets indésirables dont 1 187 graves.

Au cours de cette période, sept signaux de sécurité ont été détectés, non réfutés et clôturés :

- Suicide accidentel et intentionnel ;
- Interaction médicamenteuse avec l'ivabradine ;
- Interaction médicamenteuse avec le dabigatran ;
- Dyspnée ;
- Insuffisance rénale et hyperkaliémie ;
- Utilisation dans l'insuffisance cardiaque et dans l'infarctus du myocarde.

Ils ont tous fait l'objet de propositions de modification du RCP (évaluation en cours par l'ANSM).

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

¹ Denardo SJ *et al.* Effects of Verapamil SR and Atenolol on 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate in Hypertension Patients with Coronary Artery Disease: An International Verapamil SR-Trandolapril Ambulatory Monitoring Substudy. PLoS ONE. 2015.

² Pepine CJ *et al.* A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized controlled Trial. JAMA. 2003; 290: 2805-16

³ Shaker H *et al.* Oral verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia recurrence control: a randomized clinical trial. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015; 9 :4-9

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités ISOPTINE est estimé à 759 633 (508 877 prescriptions d'ISOPTINE LP 240 mg, 159 267 prescriptions d'ISOPTINE 120 mg et 91 489 prescriptions d'ISOPTINE 40 mg).

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'hypertension artérielle (43,4 % des prescriptions) par des médecins généralistes (87 % des prescriptions) et des cardiologues (12 %). A noter que l'utilisation de ces spécialités dans le syndrome d'algie vasculaire de la face représente 1,7 % des prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{4,5,6,7}, l'angor^{8,9,10}, les troubles du rythme^{11,12} et l'infarctus du myocarde^{13,14} ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place des spécialités ISOPTINE dans les stratégies thérapeutiques n'a donc pas été modifiée.

⁴ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

⁵ HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁶ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁷ Joint ESC Guidelines. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2315–81

⁸ Montalescot G. *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2949–3003

⁹ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina. Methods, Evidence & Guidance NICE Clinical Guidelines. 2011.

¹⁰ HAS. Guide du parcours de soins. Maladie coronaire stable. Septembre 2016

¹¹ AHA/ACC/HRS. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2017; 114: 385-484.

¹² National Clinical Guidelines Centre. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Methods, Evidence & recommendations NICE clinical guidelines. 2014.

¹³ Ibanez B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017; 00: 1–66

¹⁴ ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57: 1920-59.

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 02/10/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

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

Angor sous toutes ses formes

- ▮ 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 récurrences des crises angineuses.
- ▮ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités constituent un traitement de première ou deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

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 et préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

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.

- ▮ 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 bêtabloquants et en l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

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

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.