

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 février 2018

Date d'examen par la Commission : 24 janvier 2018

captopril**NOYADA 5 mg/5 ml, solution buvable**

Boîte de 1 flacon de 100 ml avec seringue de 1 ml et de 5 ml (CIP : 34009 301 005 4 7)

NOYADA 25 mg/5 ml, solution buvable

Boîte de 1 flacon de 100 ml avec seringue de 5 ml et godet doseur de 30 ml (CIP : 34009 301 005 5 4)

Laboratoire ETHYPHARM

Code ATC	C09AA01 (inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« NOYADA est indiqué dans le traitement de : - l'hypertension artérielle, - l'insuffisance cardiaque : NOYADA en association avec des diurétiques et, le cas échéant, des digitaliques et des bêta-bloquants est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique, - l'infarctus du myocarde : • traitement de courte durée (4 semaines) : NOYADA est indiqué dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable, • prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : NOYADA est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %), - la néphropathie diabétique du diabète de type I : NOYADA est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant. NOYADA peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs.»

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR	Prenant en compte : - la faible qualité de la démonstration des données disponibles (étude de bioéquivalence du captopril en solution buvable versus captopril en comprimé ainsi que les données d'ATU), - l'absence de données sur son éventuel impact sur la morbidité ou la mortalité, en particulier dans la population pédiatrique pour laquelle cette forme est la plus adaptée, la Commission considère que NOYADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres IEC déjà disponibles sous forme solide pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde et de la néphropathie diabétique du diabète de type I. La Commission souligne la mise à disposition de ce premier IEC en solution buvable ainsi que de l'intérêt pratique de cette formulation pour une utilisation pédiatrique et chez les patients avec troubles de la déglutition.
ISP	NOYADA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	NOYADA est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique du diabète de type I au même titre que les autres IEC sous forme orale solide disposant de ces indications. La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de captopril en solution buvable pour une utilisation pédiatrique et chez les patients avec troubles de la déglutition.
Recommandations	La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec deux dispositifs d'administration gradués en ml nécessitant une conversion mg en ml, favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg (en particulier pour le dosage de 25 mg / 5 ml). Elle souhaite par ailleurs qu'un dispositif unique d'administration soit mis à disposition pour chaque conditionnement.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 14 juin 2017, AMM abrégée, médicament hybride de LOPRIL Etat membre de référence : Royaume-Uni NOYADA fait l'objet d'un PGR (cf. rubrique 08.2. Tolérance).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I NOYADA a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée le 2 février 2016.	
Classification ATC	C C09 C09A C09AA C09AA01	Système cardiovasculaire Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) seuls captopril

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités NOYADA (captopril) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et de la néphropathie diabétique du diabète de type I.

NOYADA est un médicament hybride de la forme comprimé de CAPOTEN 25 mg¹, qui a obtenu une AMM décentralisée en mai 2016 au Royaume-Uni en vertu de l'article 10(3) de la Directive 2001/83/CE. Il s'agit d'une nouvelle forme galénique de captopril en solution buvable, adaptée à l'utilisation pédiatrique, notamment chez ceux âgés de moins de 6 ans, et aux patients ayant des troubles de la déglutition.

Les spécialités NOYADA ont fait l'objet d'une ATU de cohorte, octroyée le 2 février 2016 par l'ANSM, dans l'ensemble des indications autorisées au Royaume-Uni pour CAPOTEN comprimés **limitée aux enfants de moins de 6 ans et aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes présentant des troubles de la déglutition**, à savoir :

- chez l'enfant de moins de 6 ans, et chez l'enfant et l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans le traitement de :
 - l'hypertension artérielle,
 - l'insuffisance cardiaque,
 - la néphropathie diabétique du diabète de type I.
- chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans le traitement de courte durée de l'infarctus du myocarde et dans la prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

¹ Spécialité déjà remboursable aux assurés sociaux et aux collectivités en France sous le nom de LOPRIL, comprimés (AMM sous procédure décentralisée).

L'ATU de cohorte de NOYADA était destinée à remplacer celle, nominative, de CAPOTEN en solution buvable (équivalent), compte tenu de l'absence d'acide benzoïque (excipient à effet notoire)² dans sa formulation et de la stabilité de NOYADA à température ambiante.

A noter que les indications de l'AMM de NOYADA sont plus larges que celles de l'ATU de cohorte. Certaines populations de patients concernées dans les indications validées par l'AMM, n'ont pas fait l'objet d'une ATU de cohorte telles que l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte n'ayant pas de troubles de la déglutition pour l'ensemble des indications, et l'enfant dans l'indication « infarctus du myocarde ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« NOYADA est indiqué dans le traitement de :

- l'hypertension artérielle,
- l'insuffisance cardiaque : NOYADA en association avec des diurétiques et, le cas échéant, des digitaliques et des bêta-bloquants est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique,
- l'infarctus du myocarde :
 - traitement de courte durée (4 semaines) : NOYADA est indiqué dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable,
 - prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : NOYADA est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %),
- la néphropathie diabétique du diabète de type I : NOYADA est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant (voir rubrique 5.1 du RCP).

NOYADA peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« NOYADA est disponible sous deux dosages : 5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml.

Pour les posologies les plus faibles qui comprennent des fractions de mg, le dosage 5 mg/5 ml devrait être utilisé.

Pour les posologies les plus élevées, le dosage 25 mg/5 ml est recommandé.

Un guide d'utilisation des dosages de NOYADA 5 mg/5 ml et NOYADA 25 mg/5 ml est fourni dans le tableau ci-dessous, pour les posologies les plus courantes :

	Posologie	NOYADA 5mg/5ml	NOYADA 25mg/5ml
Adultes	6.25 mg	6.25 ml	
	12.5 mg	12.5 ml	
	25 mg		5 ml
	37.5 mg		7.5 ml
	50 mg		10 ml
	75 mg		15 ml

² AFSSAPS. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'AFSSAPS (période janvier 2008/ janvier 2010). Juillet 2010.

	100 mg		20 ml
	150 mg		30 ml
Population pédiatrique	0.15 ml/kg	0.15 ml/kg	
	0.3 ml/kg	0.3 ml/kg	

Pour plus d'informations sur la mesure des doses, veuillez consulter la rubrique 6.5.

Posologie

La dose doit être adaptée en fonction du profil du patient (voir rubrique 4.4) et de sa réponse tensionnelle. La dose maximale journalière recommandée est de 150 mg.

NOYADA peut être administré avant, pendant ou après les repas.

Hypertension artérielle : la dose initiale recommandée est de 25 à 50 mg par jour en 2 prises. La dose peut être augmentée par paliers, en respectant des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à 100 à 150 mg/jour en 2 prises pour atteindre la pression artérielle cible. NOYADA peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment les diurétiques thiazidiques. Un schéma posologique d'une prise par jour peut être approprié en cas d'association avec un antihypertenseur comme les diurétiques thiazidiques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Chez les patients présentant un système rénine-angiotensine aldostérone très actif (hypovolémie, hypertension rénovasculaire, décompensation cardiaque), il est préférable d'administrer une dose initiale de 6,25 mg ou 12,5 mg une fois par jour. L'instauration de ce traitement doit se faire de préférence sous surveillance médicale rapprochée. Ces doses seront ensuite administrées 2 fois par jour. La posologie pourra être augmentée graduellement jusqu'à 50 mg par jour en 1 ou 2 prises et si nécessaire jusqu'à 100 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Insuffisance cardiaque : le traitement par captopril devra être initié sous étroite surveillance médicale. La dose initiale habituelle est de 6,25 à 12,5 mg par jour répartis en 2 ou 3 prises. La titration jusqu'à la dose efficace (75 à 150 mg par jour) doit se faire en fonction de la réponse du patient, de son statut clinique et la tolérance, jusqu'à un maximum de 150 mg par jour en 2 prises. La dose doit être augmentée par paliers, en respectant des intervalles d'au moins 2 semaines afin d'évaluer la réponse du patient.

Infarctus du myocarde :

- *Traitement de courte durée* : le traitement par captopril sera initié en milieu hospitalier le plus tôt possible après le début des signes et/ou symptômes chez des patients hémodynamiquement stables. Une dose test de 6,25 mg est administrée puis 2 heures après une dose de 12,5 mg et 12 heures après une dose de 25 mg. Le lendemain, le captopril sera administré à la dose de 100 mg/jour en 2 prises pendant 4 semaines si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

À la fin de ces 4 semaines de traitement, l'état du patient sera réévalué avant prise de décision thérapeutique pour la phase de post-infarctus du myocarde.

- *Traitement chronique* : si le traitement par captopril n'a pas été débuté à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde dans les 24 premières heures, il est suggéré de commencer le traitement entre le 3ème et le 16ème jour de l'infarctus dès que les conditions de mise sous traitement sont réunies (stabilité hémodynamique ; prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).

La mise en route du traitement, jusqu'à ce que soit atteinte la dose de 75 mg, sera réalisée en milieu hospitalier sous surveillance stricte, notamment tensionnelle.

La dose initiale doit être faible (voir rubrique 4.4) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement est initié à la dose de 6,25 mg suivi par 12,5 mg 3 fois par jour pendant 2 jours puis de 25 mg 3 fois par jour si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

La dose recommandée pour une cardioprotection efficace dans le traitement au long cours est de 75 mg à 150 mg par jour en deux ou trois prises.

En cas d'hypotension symptomatique, comme dans l'insuffisance cardiaque, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite pour permettre d'atteindre la dose d'équilibre de captopril. Le cas échéant, la dose de captopril sera adaptée en fonction de la tolérance clinique du patient.

Le captopril peut être associé aux autres traitements de l'infarctus du myocarde tels que les thrombolytiques, les bêta-bloquants, l'aspirine.

Néphropathie diabétique : chez les patients souffrant de néphropathie diabétique du diabète de type I, la posologie quotidienne recommandée de captopril est de 75 à 100 mg, répartis en plusieurs prises. Si une nouvelle diminution de la pression artérielle est souhaitée, un autre traitement antihypertenseur peut être associé.

Insuffisance rénale : le captopril étant principalement éliminé par les urines, la dose devra être réduite ou l'intervalle entre les doses devra être augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'association avec un traitement diurétique, il est préférable d'utiliser un diurétique de l'anse (par ex furosémide) plutôt qu'un diurétique thiazidique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

En cas d'insuffisance rénale, les doses journalières suivantes sont recommandées afin d'éviter une accumulation du captopril :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m ²)	Doses initiales recommandées (mg)	Doses journalières maximales (mg)
> 40	25 – 50	150
21 – 40	25	100
10 – 20	12.5	75
< 10	6.25	37.5

Sujet âgé : comme avec les autres antihypertenseurs, il faudrait envisager d'initier le traitement à une dose initiale inférieure (6,25 mg deux fois par jour) chez les sujets âgés qui peuvent présenter une fonction rénale altérée et d'autres dysfonctions organiques (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

Une titration de la dose devra être faite en fonction de la pression artérielle obtenue et la dose devra être la plus faible possible pour atteindre un contrôle adéquat.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du captopril n'ont pas été entièrement établies. L'utilisation du captopril chez les enfants et les adolescents doit être instaurée sous surveillance médicale étroite. La dose initiale de captopril est d'environ 0,3 mg/kg de poids corporel par jour répartis en 3 prises égales. Chez les patients nécessitant des précautions particulières (enfant présentant une insuffisance rénale, nourrisson prématuré, nouveau-nés et nourrissons car leur fonction rénale est différente de celle des enfants plus âgés et des adultes), la dose initiale doit être seulement de 0,15 mg/kg de poids corporel. Le captopril est généralement administré aux enfants 3 fois par jour, mais les doses et intervalles de doses doivent être adaptés individuellement selon la réponse du patient.

Mode d'administration

Voie orale uniquement.

Substitution du NOYADA avec différentes formulations de captopril :

Une fois la titration faite jusqu'à la dose efficace, le traitement par NOYADA solution buvable doit être maintenu. En cas de nécessité de substitution par une autre formulation de captopril, une nouvelle titration devra être effectuée. »

05.1 Hypertension artérielle

5.1.1 Population pédiatrique^{3,4,5,6,7}

Chez l'enfant âgés de moins de 16 ans, l'hypertension artérielle se définit par des valeurs de la pression artérielle (PAS et/ou PAD) $\geq$ au 95^{ème} percentile des valeurs de référence selon le sexe, l'âge et la taille, au cours de 3 consultations consécutives. Chez les enfants de 16 ans et plus, la définition de l'HTA est fondée sur le seuil absolu utilisé pour les adultes, à savoir une PAS/PAD $\geq$ 140/90 mmHg.

La prévalence de l'HTA confirmée de l'enfant est estimée entre 1 et 3 % de la population pédiatrique. Elle est en constante augmentation. L'HTA de l'enfant est le plus souvent secondaire à une cause organique (maladie rénale parenchymateuse ou vasculaire, coarctation de l'aorte ou maladie endocrinienne) que le médecin doit identifier pour assurer le traitement le mieux adapté. L'HTA essentielle est quant à elle peu fréquente chez l'enfant et constitue un facteur de risque de complications, en particulier cardiovasculaires, à long terme.

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées en première intention chez tous les enfants hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée.

Le traitement antihypertenseur vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales de l'HTA. Chez l'enfant, les recommandations^{3,7} sont proches de celles destinées à l'adulte. Malgré le peu d'études conduites sur l'utilisation des antihypertenseurs chez l'enfant, un traitement pharmacologique est recommandé d'emblée lors d'HTA symptomatique, HTA associée à une atteinte d'un organe cible (cœur, œil, rein), HTA de stade 2, HTA secondaire, HTA associée à un diabète (type 1 ou 2) ou lors d'HTA persistante malgré des mesures non pharmacologiques. Il est à privilégier dans un premier temps une prise en charge non médicamenteuse pour l'HTA essentielle.

D'après les recommandations européennes³, les IEC, les ARA II, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ou les diurétiques peuvent être utilisés en première intention dans l'HTA pédiatrique. D'après celles américaines⁷, compte tenu de leur profil d'effets indésirables et de leur moindre efficacité chez les adultes, les bêtabloquants ne sont pas recommandés en 1^{ère} intention chez les enfants.

En dehors des contre-indications absolues, le choix du médicament doit cibler la physiopathologie sous-jacente de la maladie hypertensive de l'enfant et la présence de maladies concomitantes.

Si la pression artérielle n'est pas contrôlée sous monothérapie, il est recommandé d'associer un médicament d'une autre classe thérapeutique.

³ Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016;34:1887-920.

⁴ Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. Pediatr Nephrol Berl Ger. juill 2010;25:1219-24.

⁵ Eymery V, Niel O, Mousnier A et al. Posologies des principaux médicaments dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant en France. 28 sept 2009.

⁶ Cachat F, Di Paolo ER, Sekarski N. Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant : recommandations actuelles. Paediatrica. 2004;15:26-34.

⁷ Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140:e20171904

5.1.2 Population adulte^{8,9,10}

Dans la majorité des cas (90 %), l'hypertension artérielle de l'adulte est essentielle, sans cause précise identifiée. Elle peut être favorisée par plusieurs facteurs de risque (âge, surpoids, alimentation, sédentarité,...). Elle concernerait entre 12 et 14 millions d'adultes en France, avec une incidence annuelle estimée à environ 1,2 millions de nouveaux cas. Plus rarement l'HTA est secondaire, conséquence d'une autre maladie d'origine rénale, surrénalienne, neurovasculaire ou hormonale.

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire pour prendre en charge une HTA essentielle de l'adulte, il est recommandé^{11,12} de prescrire en 1^{ère} intention une monothérapie avec l'une des 4 classes thérapeutiques d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les adultes hypertendus : les diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), les inhibiteurs calciques, les ARA II ou les IEC. Le choix initial du traitement médicamenteux doit tenir compte de la physiopathologie de l'hypertension artérielle et des comorbidités associées particulières à chaque patient.

Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques pour la prévention du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien que les bêtabloquants ne soient plus une classe de choix en prévention primaire (deuxième intention), ces médicaments restent un traitement de première intention en prévention secondaire chez les patients ayant une autre pathologie cardio-vasculaire (post-IDM, insuffisance cardiaque).

05.2 Insuffisance cardiaque

5.2.1 Population pédiatrique^{13,14,15,16,17}

L'insuffisance cardiaque (IC) de l'enfant constitue un syndrome clinique et physiopathologique qui résulte d'un dysfonctionnement ventriculaire ou d'une surcharge de volume ou de pression, de façon isolée ou associée. Les causes de l'insuffisance cardiaque chez les enfants diffèrent sensiblement de celles de la population adulte et comprennent des causes cardiaques et non cardiaques. La cause cardiaque la plus fréquente d'IC pédiatrique est la cardiopathie congénitale structurale, suivie par les cardiomyopathies primaires lorsque le cœur est structurellement normal.

⁸ Améli Santé. L'hypertension artérielle : définition et causes de l'hypertension artérielle. Avril 2017

⁹ HAS. Evaluation des technologies de santé – Analyse médico-économique : Evaluation par classe de médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

¹⁰ INSERM. Dossier d'information sur l'hypertension artérielle. Janvier 2014.

¹¹ HAS / SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016

¹² SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2013

¹³ Massin E, Coremans C. Insuffisance cardiaque chronique chez l'enfant : données physiopathologiques récentes et implications thérapeutiques. EM-Consulte. 2001.

¹⁴ Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. J Heart Lung Transplant. 2014;33:888-909.

¹⁵ Bressieux-Degueldre S, Sekarski N. Insuffisance cardiaque chez l'enfant ; reconnaître et diagnostiquer. Paediatrica. 2015.

¹⁶ Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children. Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. Circ Heart Fail. 2009;2:63-70.

¹⁷ Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2004;23:1313-33.

Les signes et symptômes sont caractéristiques et nombreux (faible croissance, difficultés à s'alimenter, difficultés respiratoires, intolérance à l'effort et fatigue), et d'étiologies variées. Les tableaux cliniques peuvent diverger selon l'âge des enfants et la pathologie sous-jacente.

L'IC est en partie définie par sa sévérité, et différentes classifications sont utilisées dont la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) utilisée pour les adultes mais peu adaptée à la majorité des cas pédiatriques, et la classification modifiée de Ross spécifique à l'IC de l'enfant.

L'IC représente 10 % à 33 % des hospitalisations en cardiopédiatrie en Europe, et la majorité des cas (58 % à 70 %) surviennent au cours de leur première année de vie. Un peu plus de la moitié des cas d'insuffisance cardiaque pédiatrique sont dus à une cardiopathie congénitale, bien que l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale ne soit que de 6 % à 24 %. En revanche, 65 % à 80 % des enfants atteints de cardiomyopathies ont une insuffisance cardiaque, néanmoins cette maladie n'est responsable que de 5 % à 19 % des cas d'IC pédiatrique.

Les cardiomyopathies congénitales responsables d'une surcharge en pression ou en volume chez le nourrisson sont généralement prises en charge par chirurgie ou cathétérisation. La surcharge volumique chronique associée à une insuffisance mitrale ou aortique peut être bien tolérée pendant une période prolongée, et il est de ce fait préférable de retarder l'opération (remplacement valvulaire mitral) en raison des difficultés techniques inhérentes à la petite taille du cœur et aux exigences d'anticoagulation.

Concernant l'insuffisance cardiaque, les traitements médicamenteux visent à permettre son contrôle au long cours ou à faire la jonction avec une chirurgie corrective.

D'après les dernières recommandations de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire¹⁴, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique de l'enfant associée à une dysfonction ventriculaire systolique repose sur l'association de :

- un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrique pour atteindre un état euvolémique,
- un IEC (ou ARA II en cas de contre-indications ou d'intolérance),
- la digoxine à faible dose, uniquement en cas de forme symptomatique,
- un bêtabloquant, chez les patients stables.

L'utilisation d'IEC n'est pas recommandée comme traitement initial en cas de dysfonction ventriculaire décompensée. De même, l'utilisation des bêtabloquants n'est pas recommandée chez les enfants au stade D de l'insuffisance cardiaque : enfants en phase terminale nécessitant une perfusion continue d'agents inotropes, un support circulatoire mécanique, une transplantation cardiaque ou des soins palliatifs.

5.2.2 Population adulte^{18,19,20,21}

L'insuffisance cardiaque touche environ 1 à 2 % de la population adulte, et plus de 10 % des personnes âgés de 70 ans et plus. La fréquence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge. L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes (dyspnée, fatigue) et des signes caractéristiques de l'IC (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires,

¹⁸ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins « insuffisance cardiaque ». Juin 2014.

²⁰ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F et al. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;386-94.

²¹ 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:e1-e90.

épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, hépatomégalie), causés par une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle objectivée au repos (cardiomégalie, 3^{ème} bruit cardiaque, souffle cardiaque, anomalie à l'échocardiogramme, élévation du dosage des peptides natriurétiques). La définition actuelle de l'IC se limite aux stades auxquels les symptômes cliniques sont apparents. Sa sévérité est appréciée par le stade fonctionnel de la classification NYHA, qui est une échelle ordinale définie par le degré auquel les symptômes de l'IC limitent l'activité physique du patient. L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a pour objectif de soulager les symptômes, ralentir ou arrêter la progression de la maladie et réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

La prise en charge des adultes ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 40\%$) associée, dans la majorité des cas, la prescription de :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés ou contre-indiqués),
- un bêtabloquant, uniquement chez les patients ayant une insuffisance cardiaque « stable »,
- un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrosodée, pour soulager les symptômes et les signes de congestion.

Pour les patients avec une FEVG $\leq 35\%$ ou chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC et bêtabloquant, les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) sont recommandés comme traitement supplémentaire.

Chez les patients pour lesquels les bêtabloquants ou les IEC / ARA II sont contre-indiqués ou mal tolérés, il peut respectivement être proposé de prescrire l'ivabradine ou l'association dinitrate d'isosorbide / hydralazine.

La pose d'un défibrillateur implantable est recommandée en cas de FEVG $\leq 35\%$ malgré une prise en charge médicale optimale, ou en cas d'antécédent de tachycardie ou fibrillation ventriculaire.

05.3 Infarctus du myocarde

5.3.1 Population pédiatrique

L'infarctus du myocarde (IDM) est extrêmement rare durant l'enfance et l'adolescence. Ses principales étiologies sont une inflammation aiguë des artères coronaires, une malformation de l'artère coronaire gauche (naissance anormale de l'artère coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire ou syndrome de Bland-White-Garland), la maladie de Kawasaki ou une hypercholestérolémie familiale homozygote. D'autres étiologies plus rares, telles que la dextro-transposition des gros vaisseaux (D-TGV), la tétralogie de Fallot et l'atrésie pulmonaire, prédisposent les enfants à un IDM. L'étiologie de l'IDM détermine l'âge d'incidence.

Selon le *Centers for Disease Control and Prevention* la mortalité annuelle par IDM, toutes étiologies confondues, dans la population pédiatrique américaine serait de moins de 0,2 décès pour 100 000 nourrissons de moins d'un an²².

Il n'existe pas à ce jour de recommandation pour la prise en charge thérapeutique de l'IDM chez l'enfant. En effet, celle-ci repose sur une prise en charge chirurgicale en urgence ou sur un traitement de l'étiologie associée au risque d'IDM.

²² Medscape. Myocardial Infarction in Childhood: Background, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology. 22 mars 2017.

5.3.2 Population adulte^{23,24,25,26,27}

A la différence des enfants, les adultes présentent un IDM liées à une athérosclérose. Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, l'hypertension, le stress et la sédentarité. D'autres facteurs sont non modifiables, tels que l'hérédité cardiovasculaire, l'âge et le sexe. L'infarctus du myocarde touche environ 120 000 personnes par an en France. Environ 10 % des patients décèdent dans l'heure qui suit et le taux de mortalité à un an est de 15 %.

Le traitement d'urgence de l'IDM vise à reperméabiliser l'artère coronaire obstruée. Un traitement au long cours est ensuite mis en place pour prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire et les éventuelles complications et récidives de l'IDM.

Le traitement de la phase aiguë de l'IDM associe notamment l'administration immédiate d'une bithérapie antiplaquettaire (aspirine + inhibiteur des récepteurs plaquettaires à l'ADP), d'un anticoagulant parentéral (héparine non fractionnée, énoxaparine ou bivalirudine), d'une reperfusion artérielle immédiate, soit par angioplastie percutanée directe, soit par administration de traitement thrombolytique ainsi que d'une oxygénothérapie si SaO₂ est <90 %.

En prévention secondaire après infarctus du myocarde, il est recommandé de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires et d'associer le plus rapidement possible pour une durée au long cours :

- une statine à fortes doses (simvastatine, pravastatine, fluvastatine) ;
- un bêtabloquant, notamment chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou une FEVG ≤ 40 % en l'absence de contre-indication (recommandation IA et recommandation IIB pour les autres patients coronariens) ;
- une bithérapie antiplaquettaire associant de l'aspirine à faible dose et un inhibiteur des récepteurs plaquettaires à l'ADP ;
- un IEC (ou ARA II en cas d'intolérance ou contre-indication), notamment chez les patients ayant une FEVG ≤ 40 % et/ou une insuffisance cardiaque, une hypertension, un diabète ou d'infarctus antérieur (recommandation IA et recommandation IIA pour les autres patients coronariens).

Un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes est recommandé chez les patients traités par IEC et bêtabloquant en cas de FEVG ≤ 40 % associée à une insuffisance cardiaque ou un diabète après l'IDM, à condition que le patient n'ait pas d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie.

²³ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie coronarienne stable. Septembre 2016

²⁴ Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012;33:2569-619.

²⁵ INSERM. Dossier d'information sur l'infarctus du myocarde. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde>

²⁶ Ibanez B, James S, Agewall S 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.

²⁷ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015.

05.4 Néphropathie diabétique du diabète de type I ^{28,29}

La prévalence du diabète de type I en France est de 200 000 personnes, soit 10 à 15 % des patients diabétiques. Son apparition est de plus en plus précoce, avec une augmentation importante de l'incidence chez les enfants de moins de 5 ans.

Les complications du diabète, dont la néphropathie diabétique, survient rarement à l'âge pédiatrique et apparaissent le plus souvent à l'âge adulte. Sa prévalence est néanmoins estimée à environ 1 % chez les enfants et adolescents et à 10 % chez les jeunes adultes atteints de diabète de type I.

Chez l'adulte, la néphropathie diabétique est une complication fréquente et sévère du diabète. Elle apparaît après des années d'évolution, en règle générale après 10 à 20 ans, et touche environ 40 % à 50 % des patients diabétiques.

Les différentes manifestations de la néphropathie diabétique (protéinurie, HTA et insuffisance rénale) augmentent le risque cardiovasculaire des diabétiques. La complication la plus redoutée est l'évolution vers une insuffisance rénale terminale, nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale. Au stade avancé, l'insuffisance rénale terminale est une cause fréquente de mortalité. L'hypertension artérielle est l'un des signes de la néphropathie diabétique, survenant plus ou moins tôt dans son évolution. Outre l'hyperglycémie et l'HTA, les principaux facteurs de risque connus de la néphropathie diabétique sont l'obésité, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, ou encore les excès alimentaires en protéines ou en graisse.

La prévention et le traitement de la néphropathie diabétique repose sur le contrôle rigoureux de la glycémie et l'optimisation de la tension artérielle.

5.4.1 Population pédiatrique^{30,31,32} et adulte^{33,34,35,36}

Outres les mesures d'amélioration de l'hygiène de vie, il est recommandé d'instaurer un IEC ou ARA II en cas de protéinurie associée à une HTA, quel que soit l'âge du patient. En cas de protéinurie sans HTA et inversement, en cas d'HTA sans protéinurie, il est également suggéré de prescrire un inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II). Le but de ces traitements est d'obtenir un contrôle tensionnel adéquat mais aussi réduire le risque cardiovasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Lorsque les objectifs, réduction de l'albuminurie et normalisation de la pression artérielle, ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie.

²⁸ INSERM. Dossier d'information sur le diabète de type 1. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did>

²⁹ Gariani K, De Seigneux S, Pechère-Bertschi A et al. Néphropathie diabétique. Rev Med Suisse 2012 ;8:473-9

³⁰ Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186–212.

³¹ Nüsken KD, Dötsch J. Diabetic Nephropathy in Children. Diabetes and Kidney Disease. 2013;11:143-52.

³² Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 Microvascular and macrovascular complications. Pediatric Diabetes 2007; 8: 163–170

³³ HAS. Guide du Parcours de Soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012

³⁴ NICE. Guidance and guidelines. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Juillet 2016

³⁵ NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. January 2015

³⁶ McFarlane P, Gilbert R.E, MacCallum L et al. Lignes directrices de pratique clinique La néphropathie chronique en présence de diabète. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Can J Diabetes.2013;37:S504-12

05.5 Conclusion sur le besoin médical

Les traitements actuellement disponibles participent à la couverture du besoin médical. Les stratégies thérapeutiques restent néanmoins limitées par le faible nombre de traitements autorisés chez l'enfant ou bénéficiant de formes galéniques adaptées.

Bien que certaines spécialités appartenant à la classe des IEC disposent d'une AMM chez l'enfant, aucune n'a de forme adaptée à la population pédiatrique ou aux patients ayant des troubles de la déglutition. Des manipulations des formes solides, par exemple par écrasement des comprimés ou ouverture de gélules lors de préparations magistrales, sont actuellement pratiquées pour leur utilisation dans la population pédiatrique. Seule la spécialité TAREG 3 mg/ml (valsartan), ARA II appartenant aux inhibiteurs du système rénine angiotensine est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants âgés de 6 ans et plus.

Par ailleurs, dans l'hypertension artérielle seules les spécialités SECTRAL 40 mg/ml (acébutolol - bêtabloquant), TAREG 3 mg/ml (valsartan - ARA II), LASILIX 10 mg/ml (furosémide - diurétique), HEMANGIOL 3,75 mg/ml (propranolol - bêtabloquant sous RTU), PROPRANOLOL (ANCIEN SYPROL) 10 mg/5 ml et 5mg/5ml (disponible sous ATUn) sont disponibles à ce jour sous forme de solution buvable.

A noter que des réflexions sont en cours à la Commission européenne sur les excipients à effet notoire. La ligne directrice « excipients dans la notice et l'étiquetage des médicaments à usage humain³⁷ » de la Commission européenne contient des mises en garde relatives à la présence de certains excipients dans les médicaments, dont le propylène glycol contenu dans les spécialités SECTRAL, TAREG et HEMANGIOL, et l'éthanol contenu dans SECTRAL et LASILIX.

Il existe donc un besoin médical de disposer d'IEC avec des formulations adaptées à l'utilisation pédiatrique et aux patients ayant des troubles de la déglutition dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'IDM et la néphropathie diabétique, lorsqu'un traitement par IEC est justifié.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Hypertension artérielle

6.1.1 Médicaments

Les comparateurs de NOYADA sont les antihypertenseurs indiqués dans l'HTA et pouvant être utilisés chez l'enfant et/ou l'adulte :

- les IEC : captopril (LOPRIL et génériques), énalapril (RENITEC et génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques), bénazépril (BRIEM, CIBACENE et génériques), fosinopril (FOZITEC et génériques), périndopril (COVERSYL et génériques), ramipril (TRIAEC et génériques), quinapril (ACUITEL et génériques), zofénopril (TEOULA, ZOFENIL et génériques), trandolapril (ODRIK et génériques), cilazapril (JUSTOR et génériques) ;

³⁷ Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6

- les ARA II : valsartan (TAREG, NISIS et génériques), losartan (COZAAR et génériques), telmisartan (MICARDIS, PRITOR et génériques), irbésartan (APROVEL et génériques), candésartan (ATACAND, KENZEN et génériques), éprosartan (TEVETEN) ;
- les bêtabloquants : acébutolol (SECTRAL et génériques), métoprolol (SELOKEN, SELOZOK LP, LOPRESSOR et génériques), bisoprolol (DETENSIEL et génériques), céliprolol (CELECTOL et génériques), labétalol (TRANDATE), nadolol (CORCARD), nébivolol (NEBILOX, TEMERIT et génériques), tertatolol (ARTEX), timolol (TIMACOR et génériques), pindolol (VISKEN, VISKEN QUINZE), aténolol (TENORMINE et génériques), propranolol (AVLOCARDYL et génériques, HEMANGIOL sous RTU, SYPROL sous ATUn), bétaxolol (KERLONE et génériques) ;
- les inhibiteurs calciques : amlodipine (AMLOR et génériques), nifédipine (ADALATE LP, CHRONADALATE et génériques), nitrendipine (BAYPRESS, NIDREL et génériques), félodipine (FLODIL LP et génériques), isradipine (ICAZ LP), manidipine (IPERTEN et génériques), vérapamil (ISOPTINE et génériques), lercanidipine (LERCAN, ZANIDIP et génériques), nicardipine (LOXEN), diltiazem (MONOTILDIEM et génériques) ;
- les diurétiques : furosémide (LASILIX et génériques), spironolactone (ALDACTONE, SPIROCTAN et génériques), hydrochlorothiazide (ESIDREX), pirétanide (EURELIX), indapamide (FLUDEX et génériques), ciclétanine (TENSTATEN et génériques).

Chez l'adulte, seules les spécialités SECTRAL (acébutolol), LASILIX (furosémide), COZAAR (losartan) et PROPRANOLOL (ancien SYPROL, sous ATU nominative) sont disponibles sous forme buvable.

S'agissant de la population pédiatrique, seul un certain nombre de ces spécialités est indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, dont trois spécialités sous forme buvable (SECTRAL, LASILIX et HEMANGIOL disponible en RTU).

Tableau 1. Comparateurs indiqués dans l'HTA disponibles sous forme buvable

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Population concernée	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SECTRAL 40 mg/ml, solution buvable (acébutolol) SANOFI AVENTIS FRANCE	Non (bétabloquant)	Enfants sans limite d'âge et adultes	Hypertension artérielle	02/03/2005 (inscription) 18/03/2015 (RI)	Important	-	Oui
HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable (propranolol) PIERRE FABRE	Non (bétabloquant)	Enfants sans limite d'âge	Hypertension artérielle	RTU octroyée le 17/02/2016	NA	NA	Oui (dérogatoire)
LASILIX 10 mg/ml, solution buvable (furosémide) SANOFI AVENTIS FRANCE	Non (diurétique)	Enfants sans limite d'âge et adultes	Hypertension artérielle	18/02/2015 (RI)	Important	-	Oui
TAREG 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) NOVARTIS PHARMA SAS	Non (ARA II)	Enfants âgés de 6 à 18 ans	Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans	09/03/2011 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
COZAAR 2,5 mg/ml, suspension buvable ³⁸ (losartan) MSD FRANCE	Non (ARA II)	Enfants âgés de 6 à 18 ans et adultes	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans	Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis de la CT.			Non
PROPRANOLOL (ancien SYPROL) 10 mg/5 ml et 5mg/5ml, solution buvable (propranolol) ROSEMONT PHARMACEUTICALS LTD	Non (bétabloquant)	Adulte	Hypertension artérielle, lorsque le patient ne peut prendre une forme solide déjà disponible sur le marché	ATU nominative	NA	NA	Oui (dérogatoire)

* Classe pharmaco-thérapeutique

³⁸ Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 10 mai 2017.

6.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont, selon les populations, les autres antihypertenseurs disponibles sous forme solide, et notamment les médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique, ainsi que les autres antihypertenseurs sous forme solution buvable indiqués ci-dessus.

06.2 Insuffisance cardiaque

6.2.1 Médicaments

Chez l'adulte, les comparateurs de NOYADA sont les autres IEC utilisés dans la prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque : captopril (LOPRIL et génériques), énalapril (RENITEC et génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques), fosinopril (FOZITEC et génériques), périmopril (COVERSYL et génériques), ramipril (TRIATEC et génériques), quinapril (ACUITEL et génériques), cilazapril (JUSTOR et génériques).

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il n'existe pas d'alternatives avec une forme galénique appropriée autorisées. Les IEC sous forme solide indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque de l'enfant sans notion de limite d'âge dans leur AMM sont : captopril (LOPRIL et génériques), fosinopril (FOZITEC et génériques), ramipril (TRIATEC et génériques), quinapril (ACUITEL et génériques).

Les autres médicaments utilisés en ajout des IEC (ou des ARA II en cas de contre-indication ou intolérance aux IEC) en première intention sont : les bêtabloquants, les diurétiques de l'anse, les digitaux chez les enfants. Seules les spécialités HEMANGIOL (propranolol sous RTU) et DIGOXINE NATIVELLE sont disponibles sous forme buvable pour le traitement de l'insuffisance cardiaque de l'enfant. Comme ces médicaments sont en ajout des IEC, et non en lieu et place, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

6.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'utilisation de défibrillateurs cardiaques ainsi que la resynchronisation cardiaque peuvent être proposées en fonction de l'état du patient.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont, selon la population, les autres IEC sous formes solides indiqués ci-dessus. Aucun des comparateurs pertinents n'est disponible sous forme de solution buvable.

06.3 Infarctus du myocarde

6.3.1 Médicaments

Chez l'adulte, les comparateurs sont les autres IEC (indications non strictement superposables) indiqués dans le traitement à court et/ou à long terme des patients atteints d'infarctus du myocarde : captopril (LOPRIL et génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques), périmopril (COVERSYL et génériques), ramipril (TRIATEC et génériques), zofénopril (TEOULA, ZOFENIL et génériques), trandolapril (ODRIK et génériques).

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il n'existe aucune alternative ayant une forme galénique appropriée indiquée dans le traitement et la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Les IEC sous forme solide indiqués dans le traitement à court et/ou à long terme des enfants atteints d'infarctus du myocarde sans notion de limite d'âge dans leur AMM sont : captopril (LOPRIL et génériques), ramipril (TRIAEC et génériques), trandolapril (ODRIK et génériques).

6.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont, selon les populations, les autres IEC sous formes solides indiqués ci-dessus. Aucun des comparateurs pertinents n'est disponible sous forme de solution buvable.

06.4 Néphropathie diabétique du diabète de type I

Chez l'adulte, les comparateurs sont les autres IEC et ARA II indiqués dans le traitement de la néphropathie diabétique (indications non strictement superposables) : captopril (LOPRIL et génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques), bédazépril (BRIEM, CIBACENE et génériques), ramipril (TRIAEC et génériques), losartan (COZAAR et génériques), telmisartan (MICARDIS, PRITOR et génériques), irbésartan (APROVEL et génériques). Seule la spécialité COZAAR (losartan) est disponible sous forme buvable.

Chez les enfants de moins de 6 ans, il n'existe aucune alternative ayant une forme galénique appropriée indiquée dans le traitement de la néphropathie diabétique. Les IEC sous forme solide indiqués dans le traitement de la néphropathie diabétique de l'enfant sont : captopril (LOPRIL et génériques), ramipril (TRIAEC et génériques) et bédazépril (BRIEM, CIBACENE et génériques qu'à partir de 7 ans). Aucun ARA II n'a l'AMM dans la population pédiatrique.

Tableau 2. Comparateurs indiqués dans la néphropathie diabétique disponibles sous forme buvable

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Population concernée	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
COZAAR 2,5 mg/ml, suspension buvable ³⁹ (losartan) MSD FRANCE	Non (ARA II)	Adulte	Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.	Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis de la CT.			Non

* Classe pharmaco-thérapeutique

6.4.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Chez les adultes, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres IEC sous forme solide ainsi que les ARA II sous formes solide et solution buvable indiqués ci-dessus.

³⁹ Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 10 mai 2017.

Chez les enfants, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres IEC disponibles sous forme solide. Aucun des comparateurs pertinents n'est disponible sous forme de solution buvable.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités NOYADA sont autorisées depuis 2013 dans 2 pays : le Royaume-Uni et Malte. Elles sont présent en charge au Royaume-Uni depuis février 2014, et ne sont à ce jour pas commercialisées à Malte.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'AMM abrégée de NOYADA, médicament hybride de CAPOTEN comprimé¹, a reposé sur les données cliniques du médicament de référence, de l'usage bien établi du captopril ainsi que sur une étude de bioéquivalence.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé les données suivantes :

- Une étude de bioéquivalence, qui a comparé le captopril comprimé au captopril solution buvable sur des paramètres cinétiques ;
- Deux rapports périodiques de synthèse de l'ATU de cohorte ayant pour objectif de documenter la tolérance et l'utilisation de NOYADA ;
- Une étude observationnelle⁴⁰, rétrospective, monocentrique (américaine), réalisée à partir de l'examen de dossiers médicaux entre janvier 1975 et juin 1990. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la survie sous IEC (captopril ou énalapril) en complément du traitement standard versus traitement standard seul (digoxine + diurétiques) chez 81 enfants atteints d'insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie dilatée. Compte tenu de son faible niveau de preuve, cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Données de bioéquivalence⁴¹

Une étude de bioéquivalence, randomisée, en ouvert, croisée, monocentrique, a été réalisée chez 30 adultes sains (âgés de 18 à 55 ans) dans l'objectif de comparer la bioéquivalence du captopril en solution buvable (NOYADA 25 mg/5 ml) au captopril en comprimé (CAPOTEN 25 mg) après une administration unique et une période de wash-out de 7 jours. L'analyse a porté sur les 28 sujets ayant terminé l'étude.

Cette étude a montré un pic de concentration plasmatique (C_{max}) de captopril plus élevé de 13,4 % avec la forme comprimé ($268,8 \pm 114,57$ ng/ml) par rapport à la forme solution buvable ($229,8 \pm 60,9$ ng/ml), avec des AUC équivalentes. La limite de l'intervalle de confiance à 90 % du C_{max} étant inférieure à 80 % (IC_{90%} [79,54 % ; 94,36 %]), la bioéquivalence n'a pas été démontrée.

⁴⁰ Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 1993;14(1):9-12.

⁴¹ Medicines & Healthcare products, Regulatory Agency. Assessment Report, Repeat-Use Procedure, Noyada® 5mg/5ml and 25mg/5ml Oral Solution (captopril). 2016.

Le laboratoire a néanmoins suggéré que la différence observée sur la Cmax était peu pertinente sur le plan clinique, du fait de sa large marge thérapeutique et de son instauration à une dose faible dans la cadre d'une procédure de titration sous surveillance médicale.

Il a été conclu par l'autorité de santé que, compte tenu des preuves présentées par le laboratoire, de la faible interchangeabilité entre les deux formulations, des preuves cliniques globales, du besoin médical non couvert et de l'abondance de la littérature sur le produit, les explications du laboratoire étaient acceptables et que la différence n'était pas jugée cliniquement pertinente.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'ATU de cohorte

Durant la période couverte par les deux rapports périodiques de synthèse de l'ATU de cohorte de NOYADA (du 6 juin 2016 au 31 mai 2017), 5 enfants sur 572 traités ont rapporté un effet indésirable :

- une hyperéosinophilie sévère et une suspicion d'hépatite médicamenteuse grave par deux enfants âgés de moins d'un an (7 et 5 mois), considérées toutes deux comme pouvant être liées au captopril par le titulaire d'AMM,
- trois décès suite à un syndrome de Marfan sévère associé à une malformation cardiaque importante, une cardiopathie congénitale associée à une insuffisance mitrale, et à une insuffisance rénale par choc cardiogénique ; aucun n'a été jugé lié au captopril.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni l'ensemble des PSURs disponibles depuis l'autorisation de NOYADA au Royaume-Uni, couvrant ainsi la période du 29 mai 2013 au 28 mai 2015. Un total de 23 113 unités de NOYADA a été vendu durant cette période. Néanmoins, compte tenu de la variabilité des posologies prescrites en fonction des patients, il n'a pas été possible d'estimer le nombre de patients exposés.

Au cours de cette période, 10 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, représentant 14 événements indésirables, dont 5 graves. Les événements non graves ont été principalement des effets gastro-intestinaux (de type vomissements, nausées, diarrhée, douleurs abdominales) et des refus de prendre le traitement. Les 5 événements graves ont été des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, des vomissements, un rash, un œdème de la face et une augmentation des corps cétoniques. Aucun angioedème ou réaction d'hypersensibilité (risque important) n'a été rapporté. Un cas d'œdème de la face et un cas d'angioedème intestinal ont cependant été documenté chez un enfant de 9 ans et dans la littérature.

Un nouveau signal de nausées, vomissements et de refus de prendre le traitement par les enfants a été détecté en raison d'une intolérance. Dans le dernier PSUR disponible, il a été mentionné que ces événements semblaient être liés au goût amer et/ou à l'odeur du captopril, et non au principe actif en tant que tel. Ce point est actuellement repris dans la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP de NOYADA : « NOYADA ne contenant pas d'agent de masquage de goût, il y a une possibilité de manque d'observance du patient qu'il est nécessaire de surveiller pour assurer la posologie appropriée ». Ce signal continu à ce jour d'être sous étroite surveillance.

8.2.3 Données issues du RCP

► 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

« Nouveau-nés : la réponse au traitement par les IEC est très variable chez les nouveau-nés, et certains développent une hypotension profonde même à de faibles doses ; le traitement doit être

initié à une dose test qui sera augmentée avec précaution. Des effets indésirables comme une apnée, des convulsions, une insuffisance rénale et une hypotension sévère non prévisible sont très fréquents au cours du premier mois de vie, par conséquent il est recommandé d'utiliser les IEC avec précaution, en particulier chez les nouveau-nés prématurés.

Les patients prématurés traités par captopril présentent un risque d'oligurie.

La surveillance de routine des nourrissons traités par IEC doit comprendre des évaluations de la fonction rénale, de la pression artérielle et des mesures de la saturation en oxygène transcutanées.

Enfants plus âgés : Comme pour les nouveau-nés, les enfants plus âgés peuvent présenter une hypotension sévère après administration de captopril. Une dose test initiale faible doit être administrée au patient en position allongée afin d'éviter une hypotension grave et une tachycardie. Comme chez les adultes, une hyperkaliémie peut survenir en association avec des diurétiques épargneurs de potassium. La surveillance de routine doit inclure des évaluations de la fonction rénale. Les doses doivent être réduites chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Une leucopénie a été rapportée chez des enfants présentant une insuffisance rénale et traités par captopril.

NOYADA ne contenant pas d'agent de masquage de goût, il y a une possibilité de manque d'observance du patient qu'il est nécessaire de surveiller pour assurer la posologie appropriée.

NOYADA est disponible en deux dosages : 5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml ; la prudence est de rigueur afin de s'assurer que le bon dosage est donné au patient. Le médecin doit prescrire le dosage le plus approprié en fonction des besoins du patient.

Ce médicament contient 2,3 mmol de sodium par dose journalière maximum. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. »

► 4.8. Effets indésirables

Population pédiatrique

« Les effets indésirables les plus importants observés dans la population pédiatrique étaient une toux sèche persistante, une hyperkaliémie, un angioedème, une diminution du taux de filtration glomérulaire, une hypotension, une neutropénie, une insuffisance hépatique et des troubles de la fonction rénale.

Les réactions le plus fréquemment observées au cours du traitement par captopril étaient maux de tête, tachycardie, vomissements, troubles posturaux, anémie, éruptions cutanées et anorexie.

Des effets indésirables comme une apnée, des convulsions, une insuffisance rénale et une hypotension sévère non prévisible sont très fréquents au cours du premier mois de vie, par conséquent il est recommandé d'utiliser les IEC avec précaution, notamment chez les nouveau-nés prématurés.

Les patients prématurés traités par captopril présentent un risque d'oligurie ».

8.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR de NOYADA (version du 30/09/2015) sont les suivants :

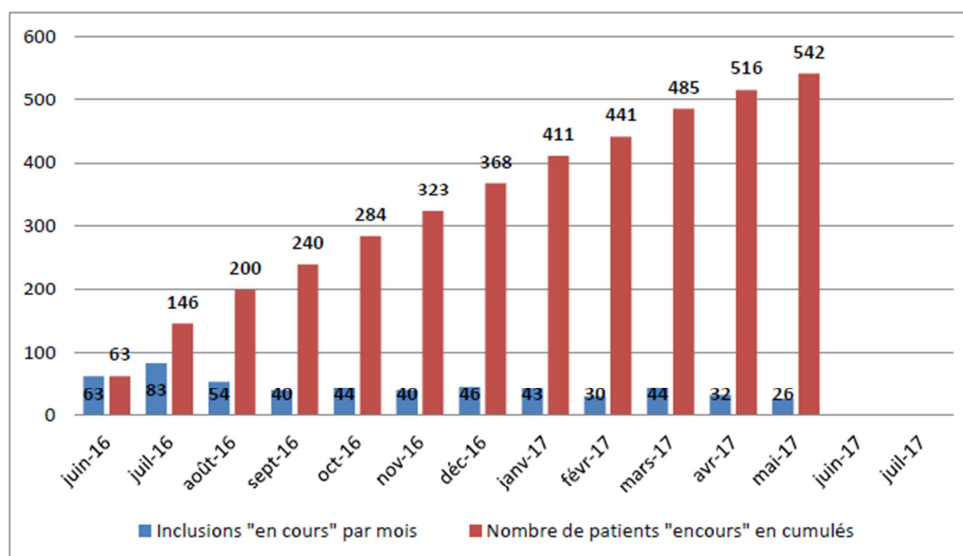
- **Risques identifiés importants :**
 - Altération de la fonction rénale chez les patients pédiatriques ;
 - Hypotension chez les patients pédiatriques ;
 - Maladie rénovasculaire préexistante et risque supplémentaire d'hypotension et d'insuffisance rénale ;
 - Réactions anaphylactoïdes lors d'une désensibilisation.

- **Risques potentiels importants :**
 - Erreur médicamenteuse ;
 - Toxicité rénale. Hypotension, oligurie chez le nouveau-né prématuré et le nouveau-né, et une augmentation de la sévérité des autres événements indésirables ;
 - Surdosage (accidentel et intentionnel) ;
 - Inobservance ;
 - Interactions avec les antagonistes du récepteur de l'angiotensine ;
 - Hallucination et aggravation de la maladie de Parkinson chez les patients âgés ;
 - Efficacité réduite chez les patients de couleur noire.
- **Informations manquantes importantes :**
 - Posologie chez le nouveau-né prématuré et le nouveau-né ;
 - Utilisation chez la femme enceinte et allaitante.

08.3 Données d'utilisation recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte

Entre le 6 juin et le 31 mai 2017, 596 demandes d'accès au traitement par NOYADA ont été recensées. Parmi elles, 572 patients ont été inclus dans la cohorte, soit un taux d'acceptation de 96 %. Les 24 refus d'inclusion sont essentiellement (75 %) dus à une utilisation prévue de NOYADA en dehors des indications approuvées par le protocole d'utilisation thérapeutique chez l'enfant. A la fin de la période étudiée, 542 patients étaient toujours en cours de traitement par NOYADA.

Figure 1. Nombre de patients « en cours de traitement » dans l'ATU de cohorte NOYADA entre le 6 juin 2016 et le 31 mai 2017.



Source : Rapport périodique de synthèse à 12 mois de NOYADA.

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'ATU de cohorte

L'âge moyen était de 23 mois et l'âge médian de 13 mois. Les patients traités par NOYADA correspondaient à une population pédiatrique ; ils étaient tous âgés de < 12 ans, avec la majorité (73 %) âgés de moins de 2 ans. Aucun patient adulte avec des troubles de la déglutition n'a été inclus dans l'ATU de cohorte.

La répartition par âge des patients âgés de moins de 6 ans (96,5 %) était la suivante :

- 34 (5,9%) avaient < 28 jours,
- 229 (40 %) avaient entre 1 et < 6 mois,
- 156 (27 %) avaient entre 6 mois et < 2 ans,
- 133 (23 %) avaient entre 2 ans et < 6 ans.

Seulement 20 enfants (3,5 %) avaient entre 6 et 12 ans ; soit ils avaient des difficultés de déglutition (n=3), soit ils se sont vus prescrire des doses faibles de captopril en raison du faible poids des patients, justifiant ainsi l'utilisation d'une solution buvable et l'inclusion dans l'ATU de cohorte.

Indications thérapeutiques

Environ 80 % des enfants étaient traités par NOYADA pour une insuffisance cardiaque, et la majorité des enfants restant pour une hypertension artérielle (15 %). Il est à noter que 5 % des enfants étaient traités pour plusieurs indications, telles qu'une insuffisance cardiaque associée à une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque associée à une prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque.

Traitements antérieurs

Près de 55 % des patients inclus dans l'ATU de cohorte étaient déjà traités par du captopril avant l'inclusion et 45 % initiaient un traitement par captopril. Parmi les patients prétraités, 53 % étaient traités par CAPOTEN (captopril en solution buvable) dans le cadre de son ATU nominative et 47 % par une préparation magistrale à base de captopril. La durée moyenne de traitement par captopril avant l'inclusion était de 295 jours, dont près d'un quart (25 %) depuis plus d'un an.

Posologies prescrites

Près de 38 % des enfants se sont vus prescrire le dosage de 5mg/5ml de NOYADA en première intention et 62 % le dosage de 25mg/5ml. La majorité des patients recevait NOYADA en 3 prises par jour.

La posologie initiale moyenne chez les patients naïfs était de 1,3 mg/kg/jour. Cette posologie était comprise entre 0 et 0,5 mg/kg/jour pour 21 %, entre 0,5 et 1 mg/kg/jour pour 30 %, et entre 1 et 1,5 mg/kg/jour pour 19 % de ces enfants. Elle était supérieure à 1,5 mg/kg/jour pour le reste des enfants, soit pour 30 %. Il est à noter que les doses initiales prescrites sont plus élevées que les doses initiales recommandées dans le RCP pour la population pédiatrique (0,3 mg/kg/j réparties en 3 prises égales) ainsi qu'une grande hétérogénéité dans les posologies initiales prescrites.

La posologie moyenne d'entretien envisagée lors de la demande d'accès au traitement était de 2,2 mg/kg/jour, dont la majorité d'une dose comprise entre 0 et 2,5 mg/kg/jour (42 %) et entre 2,5 et 3 mg/kg/jour (26 %). Bien qu'il s'agisse de la dose d'entretien, cette moyenne est au-dessus des posologies recommandées dans le RCP pour la population pédiatrique avec également une grande hétérogénéité des posologies d'entretien prescrites.

Traitements concomitants

Les principaux traitements concomitants étaient le furosémide et la spironolactone, et dans une moindre mesure le sildénafil et l'aspirine.

Arrêt de traitement

Durant la période couverte par les deux rapports périodiques de synthèse, 30 enfants (5 %) sont sortis de la cohorte suite à un arrêt de traitement par NOYADA. Les principaux motifs d'arrêt ont été : réalisation d'une chirurgie cardiaque (30 %), effet thérapeutique satisfaisant (27 %), aucune instauration (17 %), décès (10 %) et remplacement par un autre traitement (10 %).

Suivi des patients

Le taux de retour des fiches de suivi a été faible, avec seulement un taux de 11,5 % (63 fiches sur 546 envoyées).

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique de captopril en solution buvable, adaptée à l'usage pédiatrique et aux adultes avec des troubles de la déglutition pour le traitement de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque chronique, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique du diabète de type I.

Le dossier d'AMM abrégé de NOYADA repose sur les données d'une étude de bioéquivalence et sur l'usage bien établi du captopril en comprimé. La présente demande d'inscription repose sur les données de bioéquivalence ainsi que sur les données issues des rapports périodiques de synthèse de l'ATU de cohorte de NOYADA, dont le but était de documenter la tolérance et l'utilisation de NOYADA.

Aucune donnée clinique n'est disponible avec cette nouvelle formulation de captopril, en particulier dans la population pédiatrique pour laquelle cette forme est la plus adaptée.

D'après le RCP, « les effets indésirables les plus importants observés dans la population pédiatrique étaient une toux sèche persistante, une hyperkaliémie, un angioedème, une diminution du taux de filtration glomérulaire, une hypotension, une neutropénie, une insuffisance hépatique et des troubles de la fonction rénale. Les réactions le plus fréquemment observées au cours du traitement par captopril étaient maux de tête, tachycardie, vomissements, troubles posturaux, anémie, éruptions cutanées et anorexie. Des effets indésirables comme une apnée, des convulsions, une insuffisance rénale et une hypotension sévère non prévisible sont très fréquents au cours du premier mois de vie, par conséquent il est recommandé d'utiliser les IEC avec précaution, notamment chez les nouveau-nés prématurés. Les patients prématurés traités par captopril présentent un risque d'oligurie. »

A noter que d'après les données internationales de pharmacovigilance, l'absence d'agent de masquage de gout dans la spécialité NOYADA peut être à l'origine d'un manque d'observance du patient.

Discussion

Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques nouvelles, la mise à disposition d'une forme en solution buvable adaptée à l'usage pédiatrique répond à un besoin de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant et les adultes avec troubles de la déglutition.

En conséquence, NOYADA apporte une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert par les autres formes galéniques en particulier chez les enfants âgés de moins de 6 ans et les adultes avec troubles de la déglutition.

Par ailleurs, un impact positif sur l'organisation des soins peut être attendu, puisque cette spécialité pourrait se substituer à l'écrasement de comprimés ou à la réalisation des préparations magistrales par les pharmacies à usage intérieur en pédiatrie.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou envisagée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Hypertension artérielle^{3,7,11,12}

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, les IEC font parties des médicaments de choix parmi les classes d'antihypertenseurs recommandées en première intention (diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, ARA II, IEC) pour la prise en charge d'une HTA de l'enfant et de l'adulte. Bien que les bêtabloquants ne soient plus une classe de choix en prévention primaire (deuxième intention), ces médicaments restent un traitement de première intention en prévention secondaire chez les patients ayant une autre pathologie cardiovasculaire (post-IDM, insuffisance cardiaque).

09.2 Insuffisance cardiaque^{14,18,19}

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque de l'enfant et de l'adulte, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique associée dans la majorité des cas en première intention, la prescription de :

- un IEC (ou ARA II en cas de contre-indications ou d'intolérance),
- un bêtabloquant pour les patients stables,
- un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrique, et
- de la digoxine à faible dose uniquement pour les enfants symptomatiques.

09.3 Infarctus du myocarde^{23,24,26,27}

Il n'existe pas à ce jour de recommandation pour la prise en charge thérapeutique de l'IDM chez l'enfant. Celle-ci repose sur une prise en charge chirurgicale en urgence ou sur un traitement de l'étiologie associée au risque d'IDM.

En prévention secondaire après infarctus du myocarde, il est recommandé chez l'adulte de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires, et d'associer le plus rapidement possible après l'IDM (dans les 24 heures) pour une durée au long cours :

- une statine à fortes doses (simvastatine, pravastatine, fluvastatine),
- un bêtabloquant, notamment chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou une FEVG ≤ 40 % en l'absence de contre-indication,
- une bithérapie antiplaquettaire associant de l'aspirine à faible dose et un inhibiteur des récepteurs plaquettaires à l'ADP,
- un IEC (ou ARA II en cas d'intolérance ou contre-indication), notamment chez les patients ayant une FEVG ≤ 40 % et/ou une insuffisance cardiaque, une hypertension, un diabète ou d'infarctus antérieur.

09.4 Néphropathie diabétique du diabète de type I^{30,31,32,33,34,35}

La prévention et le traitement de la néphropathie diabétique repose sur le contrôle rigoureux de la glycémie et l'optimisation de la tension artérielle. Outre les mesures d'amélioration de l'hygiène de vie, il est recommandé d'instaurer un IEC ou ARA II en cas de protéinurie associée à une HTA, quel que soit l'âge du patient. En cas de protéinurie sans HTA, et inversement, en cas d'HTA sans protéinurie, il est également suggéré de prescrire un inhibiteur du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II).

09.5 Place de NOYADA dans les stratégies thérapeutiques

NOYADA est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique du diabète de type I au même titre que les autres IEC sous forme orale solide disposant de ces indications. La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de captopril en solution buvable pour une utilisation pédiatrique et chez les patients avec troubles de la déglutition.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Hypertension artérielle

- ▀ L'hypertension artérielle, peut par ses complications cérébro ou cardiovasculaires, engager le pronostic vital du patient.
- ▀ NOYADA entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention, notamment chez l'enfant et l'adulte présentant des troubles de la déglutition.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres IEC sous forme solide et les autres antihypertenseurs sous forme solution buvable (SECTRAL 40 mg/ml, TAREG 3 mg/ml, LASILIX 10 mg/ml, HEMANGIOL 3,75 mg/ml sous RTU et PROPRANOLOL 10 mg/5 ml et 5mg/5ml sous ATU nominative). NOYADA est le seul IEC dont la forme galénique permet son administration chez les enfants et les personnes avec des troubles de la déglutition.

▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la prévalence élevée de l'HTA et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec troubles de la déglutition),
- du risque de morbi-mortalité de ce facteur de risque,
- de la réponse à un besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant et les adultes avec troubles de la déglutition,
- de l'absence de démonstration sur la réduction de la morbidité ou de la mortalité avec cette nouvelle spécialité, mais considérant l'usage établi du captopril,
- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de qualité de vie,
- de l'impact potentiellement positif de NOYADA sur l'organisation des soins,

NOYADA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertension artérielle.

10.1.2 Insuffisance cardiaque

- ▮ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▮ NOYADA est un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention, notamment chez l'enfant et l'adulte présentant des troubles de la déglutition.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses sous d'autres formes galéniques (autres IEC sous forme solide). NOYADA est le seul IEC dont la forme galénique permet son administration chez les enfants et les personnes avec des troubles de la déglutition.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la prévalence élevée de l'insuffisance cardiaque et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec troubles de la déglutition),
- de la gravité de la maladie, pouvant engager le pronostic vital du patient,
- de la réponse à un besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant et les adultes avec troubles de la déglutition,
- de l'absence de démonstration sur la réduction de la morbidité ou de la mortalité avec cette nouvelle spécialité, mais considérant l'usage établi du captopril,
- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de qualité de vie,
- de l'impact potentiellement positif de NOYADA sur l'organisation des soins,

NOYADA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque.

10.1.3 Infarctus du myocarde

- ▮ L'infarctus du myocarde et les événements survenant après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▮ NOYADA entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive secondaire de l'infarctus du myocarde.
- ▮ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention, notamment chez l'enfant et l'adulte présentant des troubles de la déglutition.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses sous d'autres formes galéniques (autres IEC sous forme solide). NOYADA est le seul IEC dont la forme galénique permet son administration chez les enfants et les personnes avec des troubles de la déglutition.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la de la prévalence élevée de l'infarctus du myocarde et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec troubles de la déglutition),
- de la gravité de la maladie, pouvant engager le pronostic vital du patient,
- de la réponse à un besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant et les adultes avec troubles de la déglutition,
- de l'absence de démonstration sur la réduction de la morbidité ou de la mortalité avec cette nouvelle spécialité, mais considérant l'usage établi du captopril,
- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de qualité de vie,
- de l'impact potentiellement positif de NOYADA sur l'organisation des soins,

NOYADA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'infarctus du myocarde.

10.1.4 Néphropathie diabétique du diabète de type I

- ▮ Les néphropathies sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ NOYADA est un traitement à visée préventive des complications de la néphropathie diabétique.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention, notamment chez l'enfant et l'adulte présentant des troubles de la déglutition.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses sous d'autres formes galéniques (autres IEC et ARA II sous forme solide). NOYADA est le seul médicament appartenant aux inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou ARA II) dont la forme galénique permet son administration chez les enfants et les personnes avec des troubles de la déglutition.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la prévalence élevée de la néphropathie diabétique de type I et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec troubles de la déglutition),
- de la gravité de la maladie, pouvant engager le pronostic vital du patient,
- de la réponse à un besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant et les adultes avec troubles de la déglutition,
- de l'absence de démonstration sur la réduction de la morbidité ou de la mortalité avec cette nouvelle spécialité, mais considérant l'usage établi du captopril,
- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de qualité de vie,
- de l'impact potentiellement positif de NOYADA sur l'organisation des soins,

NOYADA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la néphropathie diabétique.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la faible qualité de la démonstration des données disponibles (étude de bioéquivalence du captopril en solution buvable versus captopril en comprimé ainsi que les données d'ATU),
 - l'absence de données sur son éventuel impact sur la morbidité ou la mortalité, en particulier dans la population pédiatrique pour laquelle cette forme est la plus adaptée,
- la Commission considère que NOYADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres IEC déjà disponibles sous forme solide pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde et de la néphropathie diabétique du diabète de type I.

La Commission souligne la mise à disposition de ce premier IEC en solution buvable ainsi que de l'intérêt pratique de cette formulation pour une utilisation pédiatrique et chez les patients avec troubles de la déglutition.

010.3 Population cible

La population cible de NOYADA correspond aux patients adultes et enfants atteints :

- d'hypertension artérielle,
- d'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique,
- d'infarctus du myocarde en situation hémodynamique stable,
- de néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète de type I.

Hypertension artérielle

En France métropolitaine, la prévalence des patients atteints d'une HTA serait estimée à environ 14 millions. Le nombre de patients traités est quant à lui estimé à environ 12 millions de personnes^{42,43}. Il convient de noter que chez certains patients, l'HTA peut être contrôlée uniquement par des mesures hygiéno-diététiques et ne nécessitera pas d'emblée la mise en place d'un traitement pharmacologique. Aucune donnée robuste ne permet néanmoins d'apprécier cette proportion.

Insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique

La prévalence des patients atteints d'insuffisance cardiaque peut être approchée d'après les résultats d'une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées. Selon cette étude, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans, a été estimé à 1,08 %⁴⁴. En prenant en compte les données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2018, le nombre de patients âgés de plus de 20 ans pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait ainsi estimé à environ 540 000.

Selon les données de la littérature^{45,46,47}, environ la moitié des patients atteints d'insuffisance cardiaque auraient une fraction d'éjection réduite, inférieure à 40 ou 50 %.

Considérant un nombre marginal d'enfants atteints d'insuffisance cardiaque chronique, le nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique peut être estimé à un total de 270 000.

Infarctus du myocarde chez les patients en situation hémodynamique stable

NOYADA peut être prescrit dans deux situations : en traitement de courte durée dans les 24 premières heures suivants l'IDM chez les patients en situation hémodynamique stable, puis en prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %).

Le nombre de patients éligibles à NOYADA dans le cadre du traitement post-IDM de courte durée peut être approché par les données d'incidence de l'INSERM⁴⁸, et serait de l'ordre de 120 000 personnes par an en France.

⁴² Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006. Points de repère 2007;(10):1-8.

⁴³ HAS/SFHTA. Fiche mémo. HTA essentielle : prise en charge des patients adultes. Note de cadrage. Juillet 2015.

⁴⁴ Tuppin P, Rivière S, Rigault A et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399-411

⁴⁵ Cohen Solal A1, Leurs I, Assyag P et al. Optimization of heart FailUre medical Treatment after hospital discharge according to left ventricUlaR Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:355-65.

⁴⁶ Y. Juilliere, C. Suty-Selton, E. Riant, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:21-32

⁴⁷ J.G.F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442-463.

⁴⁸ INSERM. Dossier d'information sur l'infarctus du myocarde. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde>

Peu de données sont disponibles pour estimer le nombre de patients éligibles à NOYADA dans le cadre de la prévention secondaire. Pour information le nombre de patients pris en charge pour infarctus aigu du myocarde dans le cadre d'une ALD est estimé à 196 000 en 2016⁴⁹.

Ainsi, le nombre de patients éligibles à NOYADA dans cette indication est estimé à un maximum de 200 000 patients. Il s'agit d'une surestimation, la proportion de patients en situation hémodynamique stable n'étant pas connue.

Néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète de type I

Le nombre de patients atteints de diabète de type I peut être approché à partir des données d'ALD⁴⁹, l'estimant à 286 000 en 2016. Selon les données de la littérature internationale, la néphropathie diabétique toucherait environ 20 à 50 % des adultes atteints de diabète de type I ou II. Aucune donnée récente permettant d'estimer avec précision cette proportion dans le diabète de type I n'a été retrouvée. Les complications du diabète, dont la néphropathie diabétique, surviennent rarement à l'âge pédiatrique et apparaissent le plus souvent à l'âge adulte.

Ainsi, le nombre de patients éligibles à NOYADA dans cette indication serait compris entre 57 000 et 143 000. Il s'agit d'une surestimation, le nombre de patients ayant une macroprotéïnurie n'étant pas connu.

Remarque

La population cible de NOYADA toutes indications confondues ne peut être estimée, compte tenu du chevauchement de certaines indications pour une proportion de patients qui n'est pas connue.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec **deux dispositifs d'administration** gradués en ml nécessitant une **conversion mg en ml**, favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg (en particulier pour le dosage de 25 mg / 5 ml). Elle souhaite par ailleurs qu'un dispositif unique d'administration soit mis à disposition pour chaque conditionnement.

⁴⁹ Données de prévalence des ALD par pathologie en 2016.