

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****PROCORALAN** (ivabradine)**Progrès thérapeutique mineur uniquement chez certains patients insuffisants cardiaques****L'essentiel**

- ▶ PROCORALAN a désormais l'AMM dans l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque (FC) est  $\geq 75$  bpm, en association au traitement standard comprenant des bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique mineur uniquement chez les insuffisants cardiaques stables de classe NYHA II et III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est  $\geq 77$  bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- ▶ Chez d'autres patients, ayant une FC  $< 77$  bpm, traités par bêtabloquants, il n'y a pas de démonstration d'un avantage clinique.
- ▶ Chez les patients de classe NYHA IV, l'efficacité n'a pas été établie.

**Indication préexistante**

- PROCORALAN a déjà l'AMM dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal :
  - en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants ;
  - en association aux bêtabloquants, chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants et dont la fréquence cardiaque reste  $> 60$  bpm.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

**Stratégie thérapeutique**

- La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection  $\leq 40$  % associe un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un digitalique en cas de fibrillation atriale ( $> 90$  bpm). La prescription d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou nébivolol) doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque stable. Elle permet une réduction supplémentaire de la mortalité.

Pour les patients des stades III et IV selon la classification de la NYHA, l'addition de spironolactone à faibles doses (25 à 50 mg/j) réduit la mortalité totale et de cause cardiovasculaire, ainsi que les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, à condition que la kaliémie soit  $< 5,5$  mmol/l et la créatininémie  $< 220$   $\mu$ mol/L.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

PROCORALAN doit être réservé aux patients insuffisants cardiaques de classe II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est  $\geq 77$  bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Chez les patients de classe IV, son efficacité n'a pas été établie.

**Données cliniques**

L'ivabradine a été comparée au placebo dans un essai chez 6 505 patients ayant une insuffisance cardiaque stable de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique et une FC  $> 70$  bpm. Le critère de jugement principal combiné comprenait : décès cardiovasculaires (incluant ceux d'origine inconnue) ou première hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'analyse prévoyait également celle de différents sous-groupes, déterminés *a priori* selon la fréquence cardiaque ( $\geq$  ou  $< 77$  bpm) ou selon la prise ou non de bêtabloquants.

- Sur l'ensemble des patients, le critère principal a été réduit dans le groupe ivabradine par rapport au placebo : 24,5 % *versus* 28,7 % ; HR = 0,82 [0,75 ; 0,90] avec une réduction de la première hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque (15,9 % *versus* 20,6 %, HR = 0,74 [0,66 ; 0,83]) sans réduction de la mortalité cardiovasculaire (13,9 % *versus* 15 %, HR = 0,91 [0,80 ; 1,03]).
  - Chez les patients ayant une FC  $\geq$  77 bpm, le critère principal a été réduit dans le groupe ivabradine par rapport au placebo (HR = 0,75 [0,67 ; 0,85]) ainsi que la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,81 [0,69 ; 0,96]).
 En revanche, chez les patients avec une FC <77 bpm, l'ivabradine n'a pas été différente du placebo.
  - Le critère principal a été réduit dans le groupe ivabradine par rapport au placebo aussi bien chez les patients traités par bêtabloquants (0,85 [0,76 ; 0,94]) que chez ceux non traités par bêtabloquants (0,68 [0,52 ; 0,88]). Il en est de même pour les premières hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.
 En revanche, la mortalité cardiovasculaire n'a été réduite que chez les patients non traités par bêtabloquants (HR 0,72 [0,52 ; 1,00]).
  - L'efficacité de l'ivabradine chez les patients de classe IV n'a pas été établie.
  - L'ivabradine n'a pas été comparée à d'autres spécialités ayant l'AMM en complément des traitements standards chez les patients en insuffisance cardiaque (diurétique épargneur de potassium ou antagoniste de l'aldostérone).
- Les événements indésirables plus fréquemment observés avec l'ivabradine qu'avec le placebo ont été : fibrillation auriculaire (8,3 % *versus* 6,7 %), pression artérielle non contrôlée (7,1 % *versus* 6,1 %), bradycardie (5,6 % *versus* 1,4 %). Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec PROCORALAN sont, selon le RCP, phosphènes et bradycardie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par PROCORALAN est important.
- Compte tenu des résultats de l'étude, PROCORALAN apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique, uniquement chez les patients insuffisants cardiaques stables de classe II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est  $\geq$  77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- Chez les autres patients, PROCORALAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

