



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

23 janvier 2008

**COVERSYL 2 mg, comprimés**

**B/30 (CIP 331032-7) ; B/90 (CIP 331035-6) ; B/100 (CIP 558521-2)**

**COVERSYL 4 mg, comprimés sécables**

**B/30 (CIP 331024-4) ; B/90 (CIP 331026-7) ; B/100 (CIP 558334-8)**

**COVERSYL 8 mg, comprimés**

**B/30 (CIP 362503-1) ; B/90 (CIP 362505-4) ; B/100 (CIP 362506-0)**

**Laboratoires SERVIER**

périndopril

Liste I

Date des AMM initiales :

COVERSYL 2 et 4 mg : 22 juin 1988

COVERSYL 8 mg : 16 décembre 2003

Date de l'extension d'indication « Maladie coronaire stable » :

COVERSYL 2 et 4 mg : 3 février 2006 (reconnaissance mutuelle)

COVERSYL 8 mg : 6 septembre 2006 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/30 ; B/90) et Collectivités (B/30 ; B/90 ; B/100) dans la nouvelle indication : « Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

perindopril

### 1.2. Indications

- « Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique (COVERSYL 2 et 4 mg)
- **Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. »**

### 1.3. Posologie

Il est recommandé de prendre COVERSYL en une prise quotidienne le matin avant le repas. La posologie doit être adaptée au profil du patient et à sa réponse tensionnelle.

Maladie coronaire stable :

Le traitement par COVERSYL devra être débuté à la dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 8 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 4 mg est bien tolérée. Les patients âgés recevront 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 4 mg une fois par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 8 mg une fois par jour selon la fonction rénale. La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006

C : Système cardio-vasculaire  
09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine  
A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés  
A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés  
04 : Perindopril

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Ce sont les autres IEC indiqués en prévention secondaire (indications non strictement superposables) :

- TRIATEC (ramipril) : « prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. Dans cette population, un traitement par ramipril au long cours a significativement amélioré la survie selon l'étude HOPE ».

- CAPTOLANE, LOPRIL (captopril) : « Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq$  à 40 %) et par ailleurs en l'absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque. » (Etude SAVE).
- ODRIK (trandolapril) : « Post-infarctus du myocarde : prévention secondaire après infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection  $\leq$  35 %) avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque, se traduisant par : - réduction de la mortalité totale, réduction de l'évolution vers l'insuffisance sévère ou réfractaire. Le traitement d'un groupe de 876 patients durant 24 à 50 mois a permis d'éviter le décès de 65 patients (soit 7,4 %) ». (Etude TRACE).
- ZOFENIL (zofénopril) : « traitement instauré au cours des 24 premières heures d'un infarctus du myocarde en phase aiguë, avec ou sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, chez les patients hémodynamiquement stables n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique » (Etude SMILE).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments indiqués en prévention secondaire chez des patients ayant une maladie coronaire : antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et statines.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du COVERSYL dans cette nouvelle indication repose sur une étude clinique, l'étude EUROPA<sup>1</sup>.

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance du perindopril 8 mg/jour à celles du placebo chez des patients ayant une maladie coronaire stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque.

Méthode : étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 12 218 patients (groupe perindopril : n = 6 110 ; groupe placebo : n = 6 108) ayant une maladie coronaire stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque suivis pendant 4 ans.

Critères d'inclusion : patients adultes ayant une maladie coronaire stable avec :

- un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) datant de plus de trois mois,
- et/ou une revascularisation coronaire datant de plus de six mois,
- et/ou une sténose coronaire  $\geq$ 70% à la coronarographie,
- et/ou chez les hommes avec antécédents de douleur thoracique, un test d'effort positif.

Critères d'exclusion : signes cliniques d'insuffisance cardiaque, hypertension non contrôlée, hypertrophie myocardique, signe clinique de maladie valvulaire obstructive.

Traitement :

<sup>1</sup> Fox K. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). The Lancet 2003 ; 362 : 782-788.

Tous les patients sélectionnés ont reçu COVERSYL 4 mg/j pendant 2 semaines, puis 8 mg/j les 2 semaines suivantes sous réserve d'une bonne tolérance. A la fin de cette période de sélection de 4 semaines, les patients inclus ont été randomisés en deux groupes :

- COVERSYL 8 mg/j (n=6110),
- Placebo (n=6108).

Critère principal : critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré.

Critères secondaires : Seuls les résultats relatifs aux composants du critère principal combiné initialement prévu au protocole sont présentés dans cet avis : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, arrêt cardiaque récupéré, angine de poitrine instable, mortalité totale.

Résultats : analyse en intention de traiter.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients en termes de risque cardiovasculaire étaient comparables. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'IDM et/ou un antécédent de revascularisation coronaire.

La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

L'âge moyen des patients inclus était de 60 ans ( $\pm 9$ ).

Critère principal :

Les résultats relatifs au critère principal combiné sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'évènements observés après 4 ans de suivi

	<b>COVERSYL 8 mg/j n=6110</b>	Placebo n=6108	Réduction du risque relatif [IC 95%]	p
<b>Critère principal composite :</b>	<b>488 (8%)</b>	<b>603 (9,9%)</b>	<b>20% [9 – 29]</b>	<b>0.0003</b>
- mortalité cardiovasculaire,	215 (3,5%)	249 (4,1%)	14% [-3 – 28]	NS
- infarctus du myocarde non fatal,	295 (4,8%)	378 (6,2%)	22% [10 – 33]	0,001
- arrêt cardiaque récupéré	6 (0,1%)	11 (0,2%)	46% [-47 – 80]	NS

Une réduction significative de 20% du critère principal composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré a été observée sous COVERSYL 8 mg/j par rapport au placebo : réduction du risque absolu de 1,9%.

Critères secondaires :

Une réduction de 22% du nombre d'infarctus du myocarde non fatal a été observée sous COVERSYL par rapport au placebo : réduction du risque absolu de 1,4 %.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de :

- angine de poitrine instable (342 événements (5,6%) avec COVERSYL versus 367 (6%) événements avec placebo),
- mortalité cardiovasculaire (215 événements (3,5%) avec COVERSYL versus 249 (4,1%) événements avec placebo),
- mortalité totale (375 décès (6,1%) avec COVERSYL versus 420 (6,9%) décès avec placebo).

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous perindopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par

le perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-oedème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez 6 % (n= 366) patients sous perindopril versus 2,1 % (n=129) sous placebo.

Ces événements indésirables sont similaires à ceux observés lors du traitement par périndopril dans d'autres indications ; aucun effet indésirable spécifique lié à l'extension de l'indication n'a été identifié.

### **3.3. Conclusions**

Dans l'étude EUROPA, l'efficacité et la tolérance de COVERSYL ont été évaluées chez les patients coronariens stables, ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, sans dysfonction ventriculaire.

Après un suivi moyen de 4 ans, une efficacité sur le critère principal composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré, a été démontrée avec COVERSYL 8 mg/j par rapport au placebo : 488 (8%) événements observés dans le groupe COVERSYL 8 mg/j versus 603 (9,9%) dans le groupe placebo : réduction du risque relatif de 20%. La réduction du risque absolu est de 1,9 % ce qui correspond à un NNT de 54.

Une réduction du nombre d'infarctus du myocarde non fatal avec COVERSYL 8 mg/j par rapport au placebo a également été démontrée (réduction du risque absolu de 1,4%).

Aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité :

- mortalité cardiovasculaire : 215 événements (3,5%) dans le groupe COVERSYL 8 mg versus 249 événements (4,1%) dans le groupe placebo,
- mortalité totale : 375 événements (6,1%) dans le groupe COVERSYL 8 mg versus 420 événements (6,9%) dans le groupe placebo.

Aucune donnée de comparaison directe avec les autres IEC indiqués en prévention secondaire, n'est disponible.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Les affections concernées par cette extension d'indication peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans l'extension d'indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses

#### Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur.

L'amélioration de la prévention secondaire des cardiopathies ischémiques constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO \*).

Au vu des données disponibles et en l'absence d'études comparatives versus les autres IEC, l'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie de COVERSYL par rapport aux autres IEC n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée du fait :

- du faible nombre de patients (212) inclus en France dans l'étude EUROPA (profil des patients et surtout des prises en charge possiblement différents en France),
- que le profil des traitements associés pourrait différer en pratique, dans la mesure où seuls 56% des patients de l'étude EUROPA bénéficiaient d'un traitement par statine (*probablement en raison de l'ancienneté des inclusions*) alors que ce traitement est maintenant recommandé et devrait être la règle en pratique.

La spécialité COVERSYL ne semble pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité COVERSYL dans cette indication.

\* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Le service médical rendu par ces spécialités est important

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

La commission de la Transparence considère que COVERSYL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients coronariens stables, ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, sans dysfonction ventriculaire, tels qu'évalués dans l'étude EUROPA.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2,3,4</sup>**

La prise en charge des patients coronariens repose sur une prise en charge globale associant :

- la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), diabète (valeur cible HbA1C < 7%), dyslipidémies (valeur cible LDL-c < 100 mg/dl) et hypertension artérielle (valeur cible < 140/90 mm Hg ou < 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux).
- l'activité physique : 30 minutes par jour,
- la prévention des complications cardiovasculaires.

La réduction des événements cardiaques chez les patients coronariens stables peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs – bêta-bloquants et IEC, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, ...), visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires et participant à la prévention des complications cardiovasculaires.

En prévention secondaire après infarctus du myocarde, l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 160 mg/j) est utilisé comme anti-agrégant plaquettaire en première intention. En cas d'intolérance majeure à l'aspirine, le clopidogrel et la ticlopidine sont des alternatives.

Certaines statines ont démontré leur efficacité en prévention secondaire chez les patients coronariens<sup>5</sup> :

2 "The Task Force ACE inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease" European Heart Journal 2004;25:1454-1470.

3 « AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : update 2006 », Circulation 2006 ;113 :2363-72.

4 "The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris" European Heart Journal 2006;25:1454-1470.

5 « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Recommandation Afssaps mars 2005

- avec antécédents d'IDM (étude CARE) ou d'angor stable ou d'IDM récent (étude LIPID) pour la pravastatine,
- avec angor stable ou antécédents d'IDM récent (étude 4S) pour la simvastatine,
- ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire (étude LIPS) pour la fluvastatine.

L'administration au long cours de bêta-bloquants<sup>3</sup> ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité est recommandée chez les patients avec antécédents d'IDM, syndrome coronaire aigu ou une insuffisance ventriculaire gauche, en l'absence de contre-indication. L'administration au long cours de bêta-bloquants peut également être proposée aux autres patients coronariens ou aux patients présentant une atteinte vasculaire ou un diabète.

L'administration au long cours d'IEC<sup>3</sup> ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité est recommandée chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq$  à 40 %), hypertension, diabète ou atteinte rénale chronique. Les IEC peuvent également être proposés aux autres patients coronariens.

Dans l'étude EUROPA, l'efficacité du périndopril (COVERSYL) a été démontrée sur un critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré lorsque ce médicament est utilisé en prévention secondaire chez des patients coronariens stables ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation sans dysfonction ventriculaire.

#### **4.4. Population cible**

La population cible pouvant bénéficier plus particulièrement de COVERSYL est constituée par les patients coronariens stables ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation sans dysfonction ventriculaire.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'incidence annuelle des IDM hospitalisés serait d'environ 80 000 cas en France (registre Fast MI 2006). Parmi eux, la mortalité dans les dix premiers jours serait d'environ 5% (registre Fast MI 2006). Les survivants représenteraient ainsi environ 76 000 patients par an.
- Parmi les patients ayant un infarctus 20% (registre Fast MI 2006) auraient une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Les patients sans signe d'insuffisance cardiaque représentent donc environ 64 000 patients par an.
- Selon les registres nationaux, 120 000 patients ont bénéficié d'une procédure de revascularisation hors infarctus en 2006.

Sur ces bases, la population cible de COVERSYL dans cette nouvelle indication serait comprise entre 64 000 et 184 000 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%