

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour l'ivabradine (Procoralan®) dans l'angor stable ?

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants.

## L'ESSENTIEL

### Un produit destiné à une population limitée

#### L'ivabradine n'est pas un anti-angoreux de première intention

- L'angor chronique stable est une affection fréquente et grave pouvant dans certains cas mettre en jeu le pronostic vital. L'ivabradine est un traitement à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses. Dans ces conditions, le **service médical rendu (SMR)\*** par l'ivabradine dans le traitement de l'angor stable est important.
- L'ivabradine est **indiquée en deuxième intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants**. Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par les inhibiteurs calciques, en particulier bradycardisants.
- L'ivabradine apporte une **amélioration du service médical rendu modérée\*\*** (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG < 45 %) asymptomatique, contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil).



#### Pas d'efficacité démontrée sur la mortalité

- Les études cliniques effectuées avec l'ivabradine ont porté sur son efficacité et sa tolérance dans le traitement des symptômes de l'angor stable. Il s'agit d'études d'une durée de 1 à 4 mois, qui n'avaient pas pour objectif d'évaluer l'effet du médicament sur la mortalité.
- Par ailleurs, **aucune étude versus les inhibiteurs calciques bradycardisants n'est disponible**. Aucune étude n'a inclus spécifiquement des patients avec contre-indication ou intolérance aux bêtabloquants.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. 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 ».

### Un arsenal thérapeutique déjà relativement large

- Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie (2006), le traitement de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) comme chez tout coronarien, d'autre part un traitement symptomatique.
- Le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses.
  - Ce traitement fait appel, **en première intention, aux bêtabloquants** qui réduisent les besoins du myocarde en oxygène, par la conjonction d'un effet bradycardisant chronotrope négatif et inotrope négatif avec une légère diminution de la pression artérielle systolique.
  - **Les antagonistes calciques** bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), **les dérivés nitrés retard** et **le nicorandil** peuvent être utilisés seuls ou en association aux bêtabloquants et surtout **en deuxième intention**, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (soit 10 à 20 % des angoreux).
  - Une revascularisation par coronaroplastie et/ou un pontage aorto-coronarien peuvent être indiqués chez les patients chez qui le traitement médical est insuffisant.

### Une place limitée aux contre-indications et intolérances aux bêtabloquants et aux anticalciques bradycardisants

- **L'ivabradine** est un inhibiteur du canal ionique  $f_f$ , canal qui porte un courant  $Na^+$  et  $K^+$  entrant dans les cellules du nœud sinusal. Elle entraîne une diminution de la fréquence cardiaque.
- L'ivabradine peut être utilisée en tant que traitement de deuxième intention **chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants, ainsi qu'une contre-indication aux inhibiteurs calciques bradycardisants**, en particulier une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45 %), asymptomatique. Il n'est pas recommandé d'associer l'ivabradine aux inhibiteurs calciques bradycardisants ou aux bêtabloquants.

**L'efficacité et la tolérance de l'ivabradine ont été évaluées dans quatre études comparatives en double aveugle** (deux contre placebo, une contre aténolol et une contre amlodipine).

Une étude contre placebo menée chez 257 patients a montré que l'ivabradine (10 ou 20 mg/j) entraînait au bout de 2 semaines une diminution de la fréquence cardiaque et avait une efficacité anti-angoreuse et anti-ischémique sur des critères ergométriques (mesurés lors d'une épreuve d'effort). Le suivi en ouvert a montré le maintien de l'efficacité à 3 mois, la bonne tolérance et l'absence d'effet rebond à l'arrêt brutal du médicament.

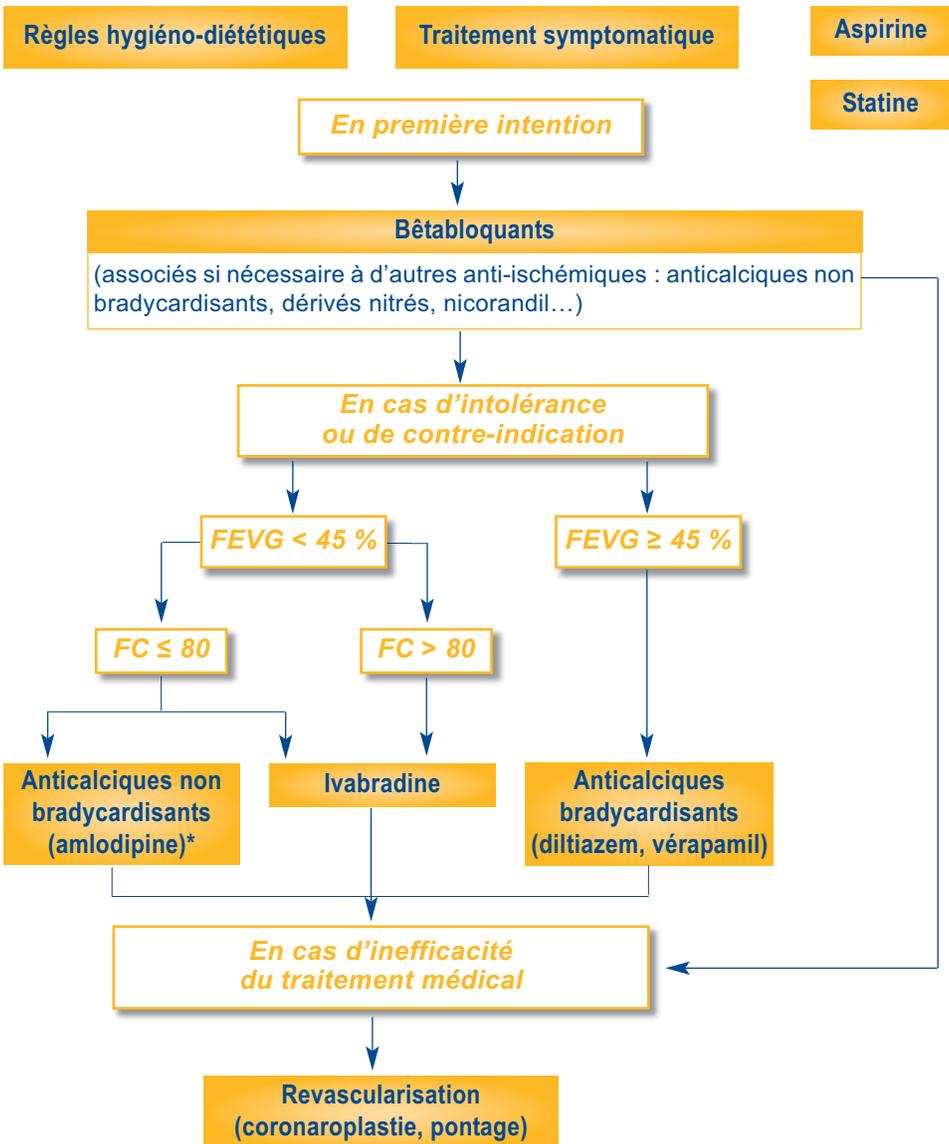
Dans une étude chez 728 patients prenant déjà de l'amlodipine, de l'ivabradine (10 ou 15 mg/j) ou un placebo a été ajouté au traitement. À 3 mois, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes sur le critère principal, l'efficacité au creux d'activité, alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic d'activité (critère secondaire de jugement).

Une étude contre aténolol (50 puis 100 mg/j), menée chez 884 patients traités 4 mois, a montré que l'ivabradine (10 puis 15 ou 20 mg/j) lui était non inférieure sur des critères ergométriques d'efficacité. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux posologies d'ivabradine.

Une étude contre amlodipine (10 mg/j), menée chez 1 155 patients traités 3 mois, a montré que l'ivabradine (15 et 20 mg/j) lui était non inférieure sur les critères ergométriques d'efficacité.

- Les effets indésirables le plus fréquemment constatés avec l'ivabradine, dans des études portant en tout sur près de 2 900 patients, ont été dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament (voir page 4). Selon l'Agence européenne des médicaments (EMA), ces études ont montré davantage d'effets indésirables sous ivabradine que sous aténolol et autant d'effets indésirables sous ivabradine que sous amlodipine.

## Stratégie de prise en charge d'un angor stable ne relevant pas d'une revascularisation de première intention (tronc commun...)



\* Si la FC augmente sous amlodipine, il est justifié de remplacer ce médicament par l'ivabradine.  
FC = fréquence cardiaque. FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

Voie orale (comprimés dosés à 5 ou 7,5 mg). La posologie initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Après 3 à 4 semaines, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, selon la réponse thérapeutique. L'efficacité de l'ivabradine a été démontrée pour des posologies égales ou supérieures à 10 mg/j. La posologie maximale selon l'AMM est de 15 mg/j. Néanmoins, si la fréquence cardiaque de repos sous traitement descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie (sensations vertigineuses, fatigue, hypotension...), la dose doit être diminuée jusqu'à 2,5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 battements par minute ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

### ■ Précautions d'emploi

Une posologie initiale réduite (2,5 mg x 2 par jour) est conseillée chez les patients âgés - voir le RCP (résumé des caractéristiques produit) disponible sur le site de l'Afssaps ([afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr)).

### ■ Contre-indications, interactions

Voir RCP (résumé des caractéristiques produit).

### ■ Effets indésirables

- **Phosphènes** (définis comme des phénomènes de luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel) : rapportés par 14,5 % des patients ; ils ont le plus souvent régressé au cours du traitement (77,5 % des cas) ou à son arrêt. Ils ont provoqué moins de 1 % d'arrêts du traitement.
- Troubles cardio-vasculaires : (i) **bradycardie** : 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement ; 0,5 % ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 battements par minute ; (ii) bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré (BAV I) ; (iii) extrasystoles ventriculaires.
- Troubles généraux : céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement ; sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie.

**⚠ Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>.

### ■ Prix et comparaisons

Médicament	Coût du traitement journalier*	Taux de remboursement
Procoralan® (5 mg d'ivabradine)	2,29 € (10 mg/j)	65 %
Procoralan® (7,5 mg d'ivabradine)	2,29 € (15 mg/j)	65 %
Amlor® (5 ou 10 mg d'amlodipine)	0,62 € (5 ou 10 mg/j)	65 %
Isoptine® LP (240 mg de vérapamil)	0,28 à 0,57 € (240 à 480 mg/j)	65 %
Diacorl® (90 ou 120 mg de diltiazem)	0,61 à 0,80 € (180 à 240 mg/j)	65 %

\* à la posologie habituelle

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Juillet 2007