



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 mai 2009

**CARDENSIEL 1,25 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP 352 968-1)**

**CARDENSIEL 2,5 mg, comprimé pelliculé sécable
B/30 (CIP 352 970-6)**

**CARDENSIEL 3,75 mg, comprimé pelliculé sécable
B/30 (CIP 352 972-9)**

**CARDENSIEL 5 mg, comprimé pelliculé sécable
B/30 (CIP 352 974-1)**

**CARDENSIEL 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable
B/30 (CIP 353 129-3)**

**CARDENSIEL 10 mg, comprimé pelliculé sécable
B/30 (CIP 353 131-8)**

Laboratoires MERCK LIPHA SANTE

Bisoprolol (hémifumarate)

Liste I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et médecine interne.

Code ATC : C07AB07

Date de l'AMM initiale : 4/01/2000

Date de l'extension d'indication : 28/07/2008

Motif de la demande : Modification du libellé de l'indication : «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques.»

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hémifumirate de bisoprolol

1.2. Indication

Nouveau libellé d'indication :

« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques. »

Ancien libellé d'indication

« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 35\%$, fondée sur l'échocardiographie) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques»

1.3. Posologie

« Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IEC), d'un bêtabloquant, de diurétiques et le cas échéant de glucosides cardiaques. Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par bisoprolol.

Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie peut se produire pendant la période de titration et par la suite.

Période de titration : Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration. La posologie doit être augmentée progressivement, comme suit :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;
- 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;
- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;
- 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;
- 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;
- 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

La posologie maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Une surveillance des constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle) et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la période de titration. Des symptômes peuvent déjà apparaître dès le premier jour après initiation du traitement.

Modification du traitement : Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée. En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie des traitements concomitants. Il peut également être nécessaire de réduire provisoirement la dose de bisoprolol ou d'envisager l'arrêt du traitement. La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol doivent être systématiquement envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable.

Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.

Administration : Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner. Ils doivent être avalés avec un peu de liquide, et ne doivent pas être mâchés.

Populations spéciales

Atteinte rénale ou hépatique : On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.

Sujets âgés : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Enfants : Aucune donnée n'étant disponible avec le bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez les enfants. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C	: Système cardio-vasculaire
C07	: Bêtabloquants
C07A	: Bêtabloquants
C07AB	: Bêtabloquants sélectifs
C07AB07	: Bisoprolol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Bisoprolol : CARDIOCOR, spécialité identique à CARDENSIEL

Autres bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque :

- Carvédilol : KREDEX, indiqué dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection < 35%), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique ».
- Métoprolol : SELOZOK indiqué dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection ≤ 40%) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et le plus souvent, des digitaliques».
- Nébivolol : NEBILOX, TEMERIT indiquées dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bisoprolol dans cette nouvelle indication repose sur une étude clinique, l'étude CIBIS III¹.

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance (non-infériorité) d'une initiation de traitement (6 mois) par bisoprolol par rapport à une initiation de traitement par énalapril chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique stable légère à modérée.

Méthode : étude de non-infériorité, randomisée, ouverte en groupes parallèles réalisée chez 1010 patients avec insuffisance cardiaque stable légère à modérée suivis pendant 24 mois.

Critères d'inclusion : adultes de plus de 65 ans avec insuffisance cardiaque stable légère à modérée (Stade II et III de la classification NYHA) et une fraction d'éjection \leq 35%, fondée sur l'échocardiographie.

Traitement : L'étude a été réalisée en deux phases successives :

Phase 1 : durée 6 mois

- bisoprolol 10 mg par jour, n=505
- énalapril 10 mg, 2 fois par jour, n=505

Phase 2 : de 6 à 24 mois : tous les patients ont reçu l'association bisoprolol / énalapril.

Critère principal : critère composite associant la mortalité totale et les hospitalisations après 24 mois de traitement.

La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence absolue était inférieure à une limite fixée à 5% (1,17 pour le hazard ratio).

Résultats : cf. tableau 1

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables.

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'évènements observés après 24 mois

	Bisoprolol 10 mg par jour	Enalapril 10 mg 2 fois par jour	Réduction du risque relatif [IC 95%]	Différence absolue [IC 95%]
<u>Analyse per-protocole</u>	n=503	n=498		
Nombre d'évènements (%)	163 (32,4%)	165 (33,1%)	HR 0,97 IC 95% [0,78 ; 1,21]	- 0,7% IC 95% [-6,6 ; 5,1]
<u>Analyse intention de traiter</u>	n=505	n=505		
Nombre d'évènements (%)	178 (35,2%)	186 (36,8%)	HR 0,94 IC 95% [0,77 ; 1,16]	-1,6% IC 95% [-7,6 ; 4,4]

Après 24 mois de traitement, 163/503 (32,4%) des patients ayant initié un traitement par bisoprolol 10 mg par jour versus 165/498 (33,1%) des patients ayant initié un traitement par énalapril 10 mg 2 fois par jour ont présenté un événement cardiovasculaire (critère combiné associant la mortalité totale et les hospitalisations), HR 0,97, IC 95% [0,78 – 1,21], différence absolue -0,7% IC 95% [-6,6 ; 5,1%].

La borne supérieure de l'intervalle de confiance est supérieure à la limite fixée à 5% ; la non-infériorité des traitements n'a pas été démontrée (analyse per-protocole).

1 Willenheimer et al. « Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of a randomized cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS III) » Circulation. 2005;112:2426-35.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude CIBIS III, 160/504 (31,7%) des patients du groupe bisoprolol versus 126/502 (25,1%) des patients du groupe énalapril ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été les suivants :

- hypotension : 109/504 (21,6%) versus 118/502 (23,5%),
- Insuffisance cardiaque : 93/504 (18,5%) versus 95/502 (18,9%),
- Bradycardie : 85/504 (16,9%) versus 57/502 (11,4%),
- Vertiges : 41/504 (8,1%) versus 39/502 (7,8%),
- Fatigue : 41/504 (8,1%) versus 31/502 (6,2%),
- Œdème périphérique : 40/504 (7,9%) versus 41/502 (8,2%).

Ces événements indésirables ont été similaires à ceux observés lors du traitement par bisoprolol dans l'indication initiale ; aucun effet indésirable spécifique lié à l'extension de l'indication n'a été identifié.

3.3. Données d'utilisation

Les données relatives aux conditions d'utilisation de ces spécialités sont présentées et analysées en annexe.

3.4. Conclusions

Dans l'étude CIBIS III, l'efficacité et la tolérance du bisoprol ont été évaluées chez des patients avec insuffisance cardiaque stable légère à modérée.

Après 24 mois de traitement, 163/503 (32,4%) des patients ayant initié un traitement par bisoprolol 10 mg par jour versus 165/498 (33,1%) des patients ayant initié un traitement par énalapril 10 mg 2 fois par jour ont présenté un événement cardiovasculaire (critère combiné associant la mortalité totale et les hospitalisations), HR 0,97, IC 95% [0,78 – 1,21], différence absolue -0,7% IC 95% [-6,6 ; 5,1%]. La non-infériorité des traitements n'a pas été démontrée (analyse per-protocole).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été : hypotension, insuffisance cardiaque, bradycardie, vertiges, fatigue, œdèmes périphériques.

Il n'y a aucune donnée de comparaison directe avec les autres bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque légère à modérée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables, démontré dans le cadre de l'étude CIBIS III sur un critère combiné de morbidité, est important

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, est important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité identifiée (GTNDO, loi de santé publique). Ce besoin est partiellement couvert par les bêtabloquants existants.

Au vu des résultats de l'étude CIBIS, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité CARDENSIEL dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique supplémentaire pour la spécialité CARDENSIEL dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans le nouveau libellé d'indication

CARDENSIEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%) associe la prescription d'un diurétique de l'anse, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ainsi qu'un digitalique dans la majorité des cas ; la prescription d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou névibolol) peut être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque « stable ». Elle permet d'obtenir 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 (de 25 à 50 mg/j) conduit à une réduction de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire ainsi que du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ; les patients doivent présenter une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l une créatininémie inférieure à 220 µmol/l.

² Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, Société Européenne de Cardiologie. « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ». Arch Mal Cœur Vaisseaux, 2006, 99 (Suppl 2).

4.4. Population cible

La population cible du bisoprolol dans son nouveau libellé d'indication est représentée par les patients avec insuffisance cardiaque systolique stable. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- un nombre de patients avec insuffisance cardiaque symptomatique compris entre 600.000 et 800.000 en France,
- 60% ayant une insuffisance cardiaque d'origine systolique³.

Sur ces bases, la population cible du bisoprolol dans ce nouveau libellé d'indication serait comprise entre 360 000 et 480 000 patients.

Ainsi, l'extension d'indication (patients avec insuffisance cardiaque légère) augmente la population cible de 100 000 patients par rapport à l'ancienne indication.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de 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'indication avec son nouveau libellé et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

ANNEXE

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE
SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (décembre 2007)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION CARDENSIEL®⁴

PROCOLE : Etude sur les conditions d'utilisation de la spécialité Cardensiel®
VERSION : Rapport définitif de décembre 2007
SPECIALITE : Cardensiel®
LABORATOIRE : Merck
DATE AVIS : 26/02/2008

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

Cardensiel® est un bêta-bloquant soumis à une surveillance particulière pendant le traitement et à une prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.

Il est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection inférieure ou égale à 35%, fondée sur l'échocardiographie) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques.

La Commission de la Transparence n'a pas demandé d'étude post-inscription. La demande d'étude émane de la DGS et a été reprise dans l'avenant de la convention du CEPS signé le 26/12/02 (cf. doc. joint).

La nouvelle saisine date du 20/07/04 (régularisation). Le libellé est :

« Le laboratoire réalisera une étude observationnelle de prescription (pathologie à l'origine de la prescription, posologie, co-prescriptions en rapport avec la pathologie) par patient afin de s'assurer que cette spécialité est bien prescrite dans l'indication où elle a obtenu son ASMR.

Cette étude pourra intégrer, à titre de comparaison, l'analyse des prescriptions des spécialités à base de bisoprolol, ainsi que l'analyse des prescriptions des autres bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque. »

Le protocole de l'étude a été validé par le groupe ISP le 31/01/06. La Commission de la transparence a reçu les résultats définitifs de cette étude en décembre 2007.

2. Commentaires méthodologiques

2.1. Etude Médecins cardiologues

Les objectifs d'inclusion ont été presque atteints pour les cardiologues ; les cardiologues actifs avaient un profil similaire (sexe, âge, type d'exercice) à ceux ayant accepté de participer à l'étude. Les médecins actifs ne différaient pas (sur le sexe et l'âge) des cardiologues en activité au plan national, mais ils exerçaient moins souvent en secteur libéral.

Un contrôle de qualité des données recueillies sur site a été effectué.

Le profil (âge et sexe) des patients ayant refusé de participer, comparé à celui des patients participants, montre une sur-représentation des hommes chez les participants (70% versus 63%) : ce biais de sélection peut toutefois être qualifié de modéré.

La définition d'un critère de bon usage inférieur ou égal à 40% a été introduite ultérieurement, lors de l'analyse, au vu des résultats, à la demande du comité scientifique ; elle ne figurait pas dans le protocole initial. Le pourcentage d'usage non conforme reste élevé même avec ce nouveau critère (44%). Plus généralement, l'objectif « pourcentage de prescriptions conformes à l'AMM » a été considérablement différencié, a posteriori, au vu des résultats.

2.2. Etude Médecins généralistes

La même remarque que précédemment (cf. Etude Médecins cardiologues) peut être faite quant à la définition d'un critère de bon usage.

⁴ Cette étude a été réalisée sur la base de l'ancien libellé d'AMM « « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection \leq 35%, fondée sur l'échocardiographie) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques ».

Le stade de l'insuffisance cardiaque n'est connu que pour une faible part des patients (21%) : il existe donc un biais de sélection important.

L'étude prospective (menée dans le but de rechercher les caractéristiques de l'indication initiale), à laquelle ont participé 112 généralistes, a inclus 295 patients dont 218 analysables. Ces effectifs étant faibles (il était prévu d'inclure 600 médecins généralistes et 1200 patients), les résultats de cette étude doivent être considérés avec précaution.

2.3. Données globales pondérées

Il est regrettable que l'analyse ne comporte pas de vue globale du pourcentage de prescriptions conformes à l'AMM (médecins cardiologues et généralistes confondus), compte-tenu du poids sans doute majoritaire de celles réalisées par les généralistes, dont les résultats sur les caractéristiques de l'insuffisance cardiaque sont médiocres et en outre biaisés.

3. Principaux résultats

3.1. Médecins cardiologues

490 cardiologues ont inclus 1932 patients dont 1927 ont été analysés

Lors de la consultation chez le cardiologue dans le cadre de l'étude, les patients étaient traités par Cardensiel depuis près de 18 mois en moyenne et au moment de l'initiation, le traitement a été prescrit pour 2 mois en moyenne (médiane = 1 mois), à une posologie de 1 prise quotidienne pour 93.6% des patients.

Que ce soit en prescription initiale ou en renouvellement, Cardensiel a été prescrit pour insuffisance cardiaque dans plus de 80% des cas. Les autres motifs de prescription étaient les suivants : insuffisance coronarienne (11% environ), troubles du rythme (4% environ), hypertension (2%).

Au moment de l'initiation par Cardensiel, le stade de l'insuffisance cardiaque chronique (NYHA) était renseigné pour la quasi-totalité des patients : 86.5% présentaient une IC modérée à sévère (classe II à IV) et seuls 12% des malades étaient asymptomatiques (stade I).

La fraction d'éjection ventriculaire (FEV) a été déterminée pour 96.9% des patients, le plus souvent par échographie (87.5%). Elle était inférieure ou égale à 35% dans 39.7% des cas, ce qui correspond à l'indication de l'AMM.

Les posologies prescrites semblent globalement conformes au RCP :

- lors de l'initiation, la posologie moyenne était de 1.9 mg/j (médiane à 1.2 mg/j)
- la posologie actuelle est comprise entre 1.25 mg et 10 mg/j pour 99.8% des patients.

Pour 86% des patients, Cardensiel est prescrit en une seule prise quotidienne.

En ce qui concerne les co-prescriptions :

- Lors de la prescription initiale, Cardensiel était co-prescrit dans 86.5% des cas avec au moins un IEC et/ou un diurétique (il faut noter, 6.3% « autres », pouvant être des digitaliques, mais l'information n'est pas donnée pour cette classe en particulier). Lors de la prescription actuelle, ce pourcentage est de 88.1%. Par ailleurs, dans 3.2% des cas (prescription initiale) et 4.9% des cas (prescription actuelle), Cardensiel était également co-prescrit avec un AAIL (sans IEC ou diurétiques).
- L'association la plus fréquemment rencontrée était Cardensiel + diurétiques + IEC + Autre : 38.5% lors de la prescription initiale et 39.3% lors de la prescription actuelle.
- Dans 4% (prescription initiale) et 1.5% (prescription actuelle), Cardensiel était prescrit seul.

Au total, en combinant les 3 critères (insuffisance cardiaque, co-prescriptions actuelles acceptables et FEV <= 35), 34.0% des patients suivis par les cardiologues sont traités par Cardensiel en conformité avec l'indication complète de l'AMM.

3.2. Médecins généralistes

Sur l'année 2006, 1071 médecins généralistes ont prescrit du Cardensiel à 4347 patients.

Les principaux résultats extraits de la base Thalès sont les suivants :

- Cardensiel a été prescrit pour insuffisance cardiaque chez 72.3% des patients (dont 23.6% au stade I de la classification NYHA, 49.5% au stade II, 21.7% au stade III et 5.2% au stade IV) et pour Angor ou HTA chez 27.7% d'entre-eux.

- Les posologies prescrites étaient inférieures ou égales à 2,5mg chez 62.5% des patients. La posologie moyenne était de 3.6 mg/jour et 8.4% des patients recevaient une posologie de 10 mg ou plus par jour.

- En ce qui concerne les co-prescriptions, 18.4% des patients sont traités uniquement par Cardensiel, les autres patients étant le plus souvent sous trithérapie (Cardensiel + IEC + diurétiques dans 22.9% des cas) ou bithérapie (Cardensiel + IEC dans 15.5% des cas). Par ailleurs, 11.5% des patients étaient sous quadrithérapie ou plus. Environ 70% des patients sont susceptibles de recevoir Cardensiel en association avec les autres classes cités dans l'indication de l'AMM (on ne connaît pas précisément les médicaments utilisés en quadrithérapie).

- Au total, en combinant les 3 critères (insuffisance cardiaque, co-prescriptions actuelles acceptables et FEV <= 35), 10.6% des patients suivis par les médecins généralistes sont traités par Cardensiel en conformité avec l'indication complète de l'AMM.

Les principaux résultats concernant l'étude prospective sont les suivants :

- L'ancienneté du traitement était de 20.8 mois (médiane) si le traitement avait été initié par des cardiologues et de 12.1 mois s'il avait été initié par des généralistes.

- Cardensiel était prescrit en une seule prise quotidienne dans 93% des cas.

- Quel que soit le médecin initiateur, la FEVG est connue dans 72.5% des cas et, lorsqu'elle est renseignée, elle est inférieure ou égale à 35% chez 20.3% des patients. Pour l'ensemble des patients, la classification NYHA est la suivante : 24.3% classe I, 46.7% classe II, 15.4% classe III, 3.3% classe IV et 10.3% classe inconnue.

Lorsque un cardiologue est initiateur du traitement, 95.8% des patients ont une valeur de FEVG renseignée (dont 20.7% présentent une FEVG <= 35%), contre 54.1% des patients lorsque l'initiateur est un médecin généraliste (dont 19.7% présentent une FEVG <= 35%). Dans les deux cas, la méthode la plus utilisée est l'échographie.

En ce qui concerne le stade de l'insuffisance cardiaque, 71% des patients (lorsque un cardiologue est l'initiateur) et 65.4% des patients (initiateur = généraliste) présentent une IC de classe II à IV. La classe n'est pas connue du médecin généraliste dans 10.3% des cas.

- Au total, en combinant les 3 critères (insuffisance cardiaque, co-prescriptions actuelles acceptables et FEV <= 35), 10.6% des patients suivis par les médecins généralistes (14.6% lorsqu'un cardiologue est l'initiateur du traitement par Cardensiel et 7.4% lorsqu'il s'agit d'un généraliste) sont traités par Cardensiel en conformité avec l'indication complète de l'AMM.

4. Conclusion

Cette étude, malgré ses limites méthodologiques, a permis d'appréhender les conditions d'utilisation de la spécialité Cardensiel en ambulatoire, chez les cardiologues et les médecins généralistes.

Il faut souligner le pourcentage important (tous critères confondus) de non-respect de l'indication complète de l'AMM, du fait tout particulièrement de la non prise en compte de la FEVG, même chez les cardiologues (le pourcentage de non-respect affectant toutefois plus particulièrement les patients suivis par les médecins généralistes).