



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

CARDENSIEL 1,25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 352 968 1)

B/90 (CIP : 34009 352 969 8)

CARDENSIEL 2,5 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 352 970 6)

B/90 (CIP : 34009 352 971 2)

CARDENSIEL 3,75 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 352 972 9)

B/90 (CIP : 34009 352 973 5)

CARDENSIEL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 352 974 1)

B/90 (CIP : 34009 353 128 7)

CARDENSIEL 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 353 129 3)

B/90 (CIP : 34009 353 130 1)

CARDENSIEL 10 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 353 131 8)

B/90 (CIP : 34009 353 132 4)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	bisoprolol (hémifumarate)
Code ATC (2015)	C07AB07 (bêtabloquant sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 04 janvier 2000 Rectificatifs le 20 novembre 2012 et le 8 octobre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et médecine interne.
Classement ATC	C : Système cardiovasculaire C07 : Bêtabloquants C07A : Bêtabloquants C07AB : Bêtabloquants sélectifs C07AB07 : Bisoprolol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/11/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de CARDENSIEL était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2010 au 13 mai 2014). Au cours de cette période l'exposition des patients au traitement est estimée à 21 522 863 patients années. Au total, 942 cas ont été notifiés dont 429 graves et inattendus.

L'analyse cumulée des données des deux rapports sur la période du 01 octobre 2010 au 13 mai 2014 n'a pas montré de changement dans le profil de tolérance du fumarate de bisoprolol.

Les événements suivants continuent d'être étroitement surveillés :

- Hyperkaliémie
- Hypoglycémie / diminution du taux sérique de glucose
- Torsade de pointes
- Atteinte hépatique fatale
- Fibrose de différents types dont fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle, fibrose rétropéritonéale, maladie de La Peyronie.
- Insuffisance rénale
- Augmentation des anticorps antinucléaires / Lupus
- Toxidermie
- Interaction avec les dérivés de l'ergotamine
- Interaction avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été notamment concernant les rubriques :

- o mise en garde et précautions d'emploi : ajout de recommandations pour éviter l'administration chez les patients souffrant d'obstructions des voies aériennes, bien que les produits cardiosélectifs (béta 1) peuvent avoir moins d'effets sur la fonction pulmonaire.
- o Rubrique Effets Indésirables : mise à jour de la classification par organe ou appareil : ajout de "Syncope" dans la catégorie «*Affections Vasculaires* ».

► Par ailleurs, la PGR a identifié les risques importants suivants :

- Bradycardie
- Troubles de la conduction auriculo ventriculaire
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique
- Bronchospasmes (dans le cas d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive)

De même ce document a relevé les risques potentiels importants suivants :

- Insuffisance rénale
- Réactions toxidermiques
- Hépatotoxicité fatale
- Fibroses (dont maladie de La Peyronie, fibrose pulmonaire et fibrose rétropéritonéale)
- Pneumopathie interstitielle / pneumonie interstitielle.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), CARDENSIEL a fait l'objet de 1 770 988 prescriptions.

CARDENSIEL est majoritairement prescrit dans les hypertensionns essentielles primitives (22% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance cardiaque chronique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place de CARDENSIEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Le bisoprolol est un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres bêtabloquants.
- ▮ Le bisoprolol est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CARDENSIEL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29(19):2388-442.

² ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). 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(15):e1-e90.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.