



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

carvédilol

KREDEX 6,25 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 342 344 5 3)

KREDEX 12,5 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 342 347 4 3)

KREDEX 25 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 342 639 5 8)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	C07AG02 (bêtabloquant)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	<p>« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique <u>stable</u>, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection \leq 35%), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent digitalique.</p> <p>Dans un programme d'études cliniques, chez des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 6 mois de 50%, IC 95% [33%- 75%] ;</p> <p>Dans l'étude COPENICUS menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère non décompensée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 1 an de 35%, IC 95% [19%- 48%] ».</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- dosages à 6,25 mg et à 12,5 mg : 27 décembre 1996- dosage à 25 mg : 30 août 1991 Rectificatifs 25 et 28 juillet 2014 (cf. paragraphe 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classement ATC	C Système cardiovasculaire C07 Bêtabloquants C07A Bêtabloquants C07AG Alpha et Bêtabloquants C07AG02 carvedilol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/09/2010 (JO du 22/12/2010).

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection $\leq 35\%$), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent digitalique.

Dans un programme d'études cliniques, chez des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, le carvedilol a permis de réduire la mortalité à 6 mois de 50%, IC 95% [33%- 75%] ;

Dans l'étude COPENICUS menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère non décompensée, le carvedilol a permis de réduire la mortalité à 1 an de 35%, IC 95% [19%- 48%] ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- L'étude Mazzari¹ et al. dont l'objectif était de comparer l'efficacité à long terme du nébivolol et du carvedilol chez des patients hypertendus avec insuffisance cardiaque (IC),
- La méta-analyse de DiNicolantonio² et al. qui a comparé l'efficacité du carvedilol aux autres bêtabloquants sélectifs sur la mortalité et les événements cardiovasculaires dans le cadre d'IDM ou d'IC.
- La méta-analyse de Wali³ et al. qui a comparé l'efficacité du carvedilol au placebo chez des patients avec IC et insuffisance rénale chronique.

D'autres données de la littérature ont été citées par le laboratoire : l'étude Ruwald⁴ et al (analyse post-hoc de l'étude MADIT-CRT) et l'étude observationnelle Shen⁵ et al.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance internationales (PSUR/PBRER couvrant la période du 19/10/2009 au 17/04/2014). Au cours de cette période ; l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 1 524 850 patients-année. Au total, 2 040 effets indésirables cas médicalement ont été rapportés dont 1 040 graves.

Les systèmes organe-classe (SOC) les plus fréquemment concernés sont :

- « Affections cardiaques » représentant 16,2% des effets indésirables. Dans ce SOC, les effets le plus souvent rapportés sont des cas de bradycardie (28,8%) insuffisance cardiaque (12,4%) et bradycardie sinusale (6, 9%) ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » représentant 14,3% des effets indésirables. Les effets le plus souvent rapportés sont des cas de décès (14,7%) fatigue (12,7%) et asthénie (10,6%) ;
- « Affections du système nerveux » représentant 11,6% des effets indésirables. Les effets le plus souvent rapportés sont des cas de syncope (26,7%), étourdissements (23,7%) et pré syncope (10,2%).

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

- « effets indésirables » : ajout des fréquences associées et regroupement par organe-classe,
- « contre-indications » : ajout des antécédents de réactions anaphylactiques.

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

¹ Marazzi G, et al. Comparative Long Term Effects of Nebivolol and Carvedilol in Hypertensive Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 17 No. 9 2011-pages : 703-9.

² DiNicolantonio JJ, et al. Meta-Analysis of Carvedilol Versus Beta 1 Selective Beta-Blockers (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, and Nebivolol). *Am J Cardiol* 2013;111:765-9.

³ Wali RK, et al. Efficacy and Safety of Carvedilol in Treatment of Heart Failure with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Heart Fail* 2011;4;18-26; originally published online October 29, 2010.

⁴ Ruwald MH et al. Effect of Metoprolol Versus Carvedilol on Outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(14) : 1518-26.

⁵ Shen X, et al. Effect of Carvedilol Versus Metoprolol CR/XL on Mortality in Patients With Heart Failure Treated With Cardiac Resynchronization Therapy: A COX Multivariate Regression Analysis. *American Journal of Therapeutics* 2013;20:247-53.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), KREDEX a fait l'objet de 55 823 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

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^{6,7,8}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place de KREDEX 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 qui engage le pronostic vital du patient.
- ▮ Le carvedilol est un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Le carvedilol est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres bêta-bloquants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KREDEX 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 %

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.