

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis 5 avril 2017

#### ***zofénopril calcique***

##### **ZOFENIL 7,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 195 5 0)  
B/90 (CIP : 34009 374 196 1 1)

##### **ZOFENIL 15 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 197 8 9)  
B/90 (CIP : 34009 374 198 4 0)

##### **ZOFENIL 30 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 199 0 1)  
B/90 (CIP : 34009 374 200 9 9)

##### **ZOFENIL 60 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 201 5 0)  
B/90 (CIP : 34009 374 202 1 1)

##### **TEOULA 7,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 186 6 9)  
B/90 (CIP : 34009 374 187 2 0)

##### **TEOULA 15 mq, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 188 9 8)  
B/90 (CIP : 34009 374 189 5 9)

##### **TEOULA 30 mq, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 190 3 1)  
B/90 (CIP : 34009 374 192 6 0)

##### **TEOULA 60 mq, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 374 193 2 1)  
B/90 (CIP : 34009 374 194 9 9)

Laboratoire MENARINI FRANCE

Code ATC	C09AA15 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

Indications concernées	<p>« <u>Hypertension</u> : TEOULA/ZOFENIL est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée.</p> <p><u>Infarctus du myocarde en phase aiguë</u> : TEOULA/ZOFENIL est indiqué dans le 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. »</p>
------------------------	---

## **01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

---

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : TEOULA 7,5 mg - 15 mg - 30 mg - 60 mg : 25/05/1999 ZOFENIL 7,5 mg - 15 mg - 30 mg - 60 mg : 29/03/1999  Rectificatif d'AMM : 17/04/2015 (cf. paragraphe 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C09 Médicament agissant sur le système rénine angiotensine C09A Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés C09AA Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés C09AA15 zofenopril calcium

## **02 CONTEXTE**

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du 20/03/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu de ZOFENIL/TEOULA restait important dans l'hypertension artérielle et dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

#### « Hypertension

TEOULA/ZOFENIL est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée.

#### Infarctus du myocarde en phase aiguë

TEOULA/ZOFENIL est indiqué dans le 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. »

### **03.2 Posologie**

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état des résultats du programme d'études SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation) dont l'objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance du zofénopril dans l'infarctus du myocarde (IDM) en phase aiguë et en post-IDM.

Ce programme comprenait 4 études :

- SMILE I<sup>1,2</sup>, dont l'objectif d'évaluer l'intérêt de l'administration de zofénopril chez des patients victimes d'un IDM de localisation antérieure, et non thrombolysés, en termes de réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à court et long termes.
- SMILE II<sup>3</sup> dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du zofénopril versus lisinopril administrés de façon précoce et pendant 6 semaines, en phase aiguë d'IDM chez des patients thrombolysés,
- SMILE III<sup>4</sup>, dont l'objectif était d'évaluer les effets cardioprotecteurs du zofénopril chez des patients ayant présenté un IDM et dont la fonction ventriculaire gauche était préservée,
- SMILE IV<sup>5</sup>, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et de la tolérance du zofénopril versus le ramipril en association à l'acide acétylsalicylique chez des patients avec une dysfonction du ventricule gauche après un infarctus aigu du myocarde.

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 issues du « Summary Bridging Report » (SBR) couvrant la période allant du 1<sup>er</sup> décembre 2007 au 31 janvier 2011, avec des données complémentaires couvrant la période du 1<sup>er</sup> février 2011 au 30 juin 2012.

Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 14,7 millions patients/mois.

Sur la période du 1er décembre 2007 au 30 juin 2012, les professionnels de santé ont collecté 50 effets indésirables graves (EIG) (26 EIG attendus, et 24 EIG inattendus) concernant 28 patients, et 88 effets indésirables (EI) non graves concernant 51 patients.

Pour les effets indésirables graves, les systèmes d'organes les plus concernés ont été le système « Peau et tissus sous-cutanés » (n= 14) et le système vasculaire (n=9).

Trois cas de pancréatites aigües ont également été rapportés depuis la commercialisation du produit qui est un effet indésirable connu des IEC ; ces effets indésirables ont été ajoutés dans les effets indésirables du RCP.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, concernant notamment les rubriques :

<sup>1</sup> Ambrosioni E et al. The Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Zofenopril on Mortality and Morbidity after Anterior Myocardial Infarction. N Engl J Med 1995;332:80–5.

<sup>2</sup> Teyssedou A. [ACE inhibitors after myocardial infarction: close-up on zofenopril]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2007;56:137–44.

<sup>3</sup> Borghi C et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003;145:80–7.

<sup>4</sup> Borghi C et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. Am Heart J 2007;153:445.e7-14.

<sup>5</sup> Borghi C et al. SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). Clin Cardiol 2012;35:416–23.

- « contre-indications » : ajout de la contre-indication « l'association de ZOFENIL/TEOULA à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ».
- « mises et garde et précautions d'emploi » : ajout de la mention « double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et des risques d'hypotension, d'hyperkaliémies, et d'altération de la fonction rénale associés. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique ».

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

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), ZOFENIL a fait l'objet de 118 476 prescriptions et est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (71% des prescriptions).

TEOULA n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle<sup>6,7,8</sup>, l'infarctus du myocarde<sup>9,10,11</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/03/2013, la place de ZOFENIL/TEOULA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>6</sup> SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42(5):819-25.

<sup>7</sup> ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

<sup>8</sup> NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

<sup>9</sup> ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

<sup>10</sup> ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

<sup>11</sup> ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

## **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 20/03/2013 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1 Service Médical Rendu**

#### **5.1.1 Hypertension artérielle**

- L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- Les spécialités ZOFENIL/TEOULA entrent dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- Ces spécialités sont des traitements de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOFENIL/TEOULA reste important dans l'hypertension artérielle.**

#### **5.1.2 Infarctus du myocarde en phase aiguë**

- Les événements (décès ou accidents cardiovasculaires) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Chez les patients en post-infarctus récent, les IEC s'inscrivent dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques. Selon l'ESC 2011 et l'ESC 2012, l'utilisation des IEC est recommandée en première intention en l'absence de contre-indication dans les 24 heures suivantes en cas de :
  - syndrome coronaire aigu (ST-) chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), chez les patients avec insuffisance cardiaque, les patients diabétiques, hypertendus,
  - IDM ST+ chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, diabète, insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'IDM.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOFENIL/TEOULA reste important dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë.**

## **06 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 les indications et aux posologies 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.