

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
16 mai 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018****bisoprolol / perindopril arginine*****COSIMPREL 5 mg/5 mg, comprimés pelliculés sécables**

Boite de 30 (CIP : 34009 300 676 1 1)

Boite de 90 (3 piluliers de 30 comprimés) (CIP : 34009 300 676 2 8)

COSIMPREL 10 mg/5 mg, comprimés pelliculés

Boite de 30 (CIP : 34009 300 675 7 4)

Boite de 90 (3 piluliers de 30 comprimés) (CIP : 34009 300 675 8 1)

Laboratoire **SERVIER**

Code ATC	C09BX02 (association bêtabloquant et IEC)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« COSIMPREL est indiqué en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. »

SMR	Important.
ASMR	COSIMPREL, association fixe de bisoprolol et de perindopril, 5 mg/ 5 mg ou 10 mg/5 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.
ISP	COSIMPREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg, association fixe de bisoprolol et de perindopril, sont des médicaments de deuxième intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : COSIMPREL 10 mg/5 mg : 11 août 2016 COSIMPREL 5 mg/5 mg : 6 septembre 2016 COSIMPREL fait l'objet d'un PGR européen (cf. Chapitre 05.2).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Agents du système rénine angiotensine C09B IEC en association C09BX IEC, autres associations C09BX02 perindopril et bisoprolol

02 CONTEXTE

Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg, association fixe de bisoprolol (bêtabloquant) et de perindopril (IEC), sont indiquées en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, **chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.**

Dans son avis d'inscription du 21 septembre 2016¹, la Commission avait considéré que le SMR de COSIMPREL était important dans l'ensemble de ses indications, et que ces spécialités apportaient une ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses. Lors de cette demande, le laboratoire ne sollicitait pas l'inscription de COSIMPREL dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans cette indication pour le bisoprolol (1,25 mg à 10 mg). Ainsi, les spécialités COSIMPREL ont été inscrites au remboursement uniquement dans le traitement de l'hypertension artérielle et de la maladie coronaire stable (JO d'inscription du 24 mars 2017).

Sur la base des nouvelles recommandations européenne (ESC 2016) relative à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique, le laboratoire sollicite désormais l'inscription des spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, **dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique**, avec les mêmes conclusions que celles de l'avis précédent de la Commission.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2016 relatif à COSIMPREL 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. Disponible sur : www.has-sante.fr

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **COSIMPREL est indiqué en substitution dans le traitement** de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou **de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies** ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21/09/2016 (Inscription)
Indication	« COSIMPREL est indiqué en substitution dans : - le traitement de l'hypertension artérielle et/ou, - de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) et/ou, - de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, (<i>indication évaluée par la Commission mais non sollicitée à l'inscription au remboursement par le laboratoire</i>), chez les patients déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».
SMR	Important.
ASMR	COSIMPREL, association fixe de bisoprolol et de perindopril, 5 ou 10 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Pour rappel, l'évaluation initiale de COSIMPREL reposait sur une étude de pharmacocinétique (étude PKH-05150-002), réalisée chez 54 volontaires sains, ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe COSIMPREL à la dose la plus élevée (10 mg/10 mg) et ses deux principes actifs pris séparément, en prise unique, à jeun.

La bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre n'avait pas été étudiée pour les autres dosages et a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence à la plus forte dose. Ces données avaient fondé l'AMM.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

05.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance (PSUR).

► D'après le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont : céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le péridopril sont : céphalées, vertiges, étourdissement, paresthésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie ».

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 12/07/2017) et ont notamment concerné les rubriques :

- Mises en garde et précautions d'emploi : ajout du risque plus élevé d'angio-oedème chez les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR ;
- Interactions médicamenteuses : ajout du racécadotril et des inhibiteurs de mTOR dans les associations nécessitant une précaution d'emploi (risque plus élevé d'angio-oedèmes) ;
- Effets indésirables : ajout de l'événement indésirable « aggravation du psoriasis » à une fréquence rare.

► Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le plan de gestion des risques (version d'octobre 2015) sont les suivants :

- Risques importants identifiés :
 - Hypotension ;
 - Hyperkaliémie ;
 - Neutropénie / agranulocytose / thrombocytopenie ;
 - Angioedème ;
 - Fœtotoxicité / utilisation pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse ;
 - Bradycardie ;
 - Hypoglycémie ;
 - Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré.
- Risques potentiels importants :
 - Utilisation pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.
- Informations manquantes :
 - Utilisation pendant l'allaitement.

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

05.3 Stratégie thérapeutique^{2,3,4}

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a pour objectif de soulager les symptômes, ralentir ou arrêter la progression de la maladie et réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 40\%$), elle associe dans la majorité des cas en première intention : un IEC (ou ARA II en cas d'intolérance ou de contre-indication), un bêtabloquant, et un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrosodée.

Chez les patients restant symptomatique avec une FEVG $\leq 35\%$ malgré l'optimisation de ce traitement, il est recommandé d'associer un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone).

Place de COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg, association fixe de bisoprolol et de perindopril, sont des médicaments de deuxième intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Compte tenu des dosages disponibles, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'insuffisance cardiaque pour le bisoprolol (1,25 mg à 10 mg).

06 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 21/09/2016 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'insuffisance cardiaque chronique est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▀ Les spécialités COSIMPREL entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment la prise séparée de chacun des principes actifs.
- ▀ Les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg, association fixe de bisoprolol et de perindopril, sont des médicaments de deuxième intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

▀ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des

² Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

³ HAS. Guide parcours de soins « insuffisance cardiaque ». Juin 2014.

⁴ 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:e1-e90.

soins...), COSIMPREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque chronique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg reste important « en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

COSIMPREL, association fixe de bisoprolol et de perindopril, 5 mg/ 5 mg ou 10 mg/5 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

06.3 Population cible

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, la population cible des spécialités COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg correspond aux patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique, déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

En faisant l'hypothèse que la stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique est stabilisée, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe obtenue à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle correspondrait au nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association fixe ou libre de bisoprolol 2,5 mg/perindopril 2,5 mg, bisoprolol 5 mg/perindopril 5 mg ou bisoprolol 10 mg/perindopril 5 mg dans le cadre d'une ALD 5 avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque (CIM-10, I50).

Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIR de 2016, le nombre de patients atteints d'une insuffisance cardiaque et ayant au moins eu une de ces co-délivrances serait compris entre 3 950 et 4 600.

Il est rappelé que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées, et que les patients avec insuffisance cardiaque, qui sont le plus souvent atteints d'autres maladies, ne sont pas nécessairement codés dans l'ALD 5.

La fraction des patients ayant une réduction de la fonction ventriculaire systolique associée et qui sont déjà contrôlés par les deux molécules prises simultanément (indication de l'AMM) ne peut être identifiée dans la base de données de l'Assurance Maladie.

En conclusion, la population cible de COSIMPREL 5 mg/5 mg et 10 mg/ 5 mg est difficilement quantifiable mais peut être estimée à environ 4 250 patients.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en substitution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies ».

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

► Conditionnements

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