



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 septembre 2006

**NEBILOX 5 mg, comprimé
B/28**

Laboratoires MENARINI

nébivolol

Liste I

Date de l'AMM : dernier rectificatif le 19 juillet 2004

Motif de la demande : Réévaluation du SMR et de l'ASMR

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

nébivolol

1.2. Indication :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte

La posologie est d'un comprimé par jour (5 mg), de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement.

Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardiovasculaire
07 : Bêtabloquants
AB : Bêtabloquants sélectifs
12 : Nébivolol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

bêtabloquants sélectifs (les associations avec d'autres antihypertenseurs comme les diurétiques ne sont pas mentionnées dans ce paragraphe)

nébivolol:	TEMERIT (spécialité similaire à NEBILOX)
aténolol :	BETATOP, TENORMINE, génériques d'aténolol
acébutolol :	SECTRAL, génériques d'acébutolol
bétaxolol :	KERLONE
bisoprolol :	DETENSIEL, SOPROL, génériques de bisoprolol
céliprolol :	CELECTOL, génériques de céliprolol
métoprolol :	LOPRESSOR, SELOKEN, génériques de métoprolol

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique : l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

1. Données prises en compte dans l'avis de 2004

Les six études présentées dans le dossier de transparence avaient comme objectif d'estimer l'efficacité du nébivolol 5 mg/j sur la pression artérielle systémique, par rapport à l'aténolol ou à des comparateurs appartenant à d'autres classes (nifédipine, amlodipine, lisinopril, énalapril, métoprolol)

L'ensemble des études présentaient les caractéristiques suivantes :

- essais randomisés, en double aveugle
- patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (PAD > 95 mm Hg)
- durée des études : 3 mois
- critères de jugement : réduction de la PAD par rapport aux valeurs initiales, taux de répondeurs (PAD ramenée au-dessous de 90 mm Hg en fin de période thérapeutique, ou réduite d'au moins 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale).
- les comparateurs ont été utilisés à leurs posologies usuelles.
- analyse en intention de traiter

Dans l'ensemble de ces études, la diminution de la pression artérielle diastolique obtenue avec le nébivolol 5 mg/j a été comparable à celle obtenue avec les médicaments utilisés comme comparateurs.

Les effets indésirables fréquemment rapportés (1-10%), dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, ont été : céphalées, vertiges, paresthésies, dyspnée, constipation, nausées, diarrhée, fatigue, œdème. Sur la durée d'observation des études, le nébivolol présente un profil de tolérance équivalent à celui des autres bêtabloquants

2. Nouvelles données

Parmi les 10 études déposés dans le nouveau dossier de transparence et ayant comparé l'efficacité et la tolérance du nébivolol versus d'autres bêtabloquants et d'autres classes thérapeutiques, deux études (Grassi, 2003 et Boydak, 2005) et une méta-analyse (Ambrosioni, 2005) constituent des données nouvelles comparant les effets indésirables du nébivolol par rapport aux autres bêtabloquants.

Etude (Grassi, 2003)

Etude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance du nébivolol 5 mg/j (n=105) à celles de l'aténolol 100 mg/j (n=100) Le critère principal de jugement a été la variation de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs à l'inclusion. Le nombre d'effets indésirables a constitué un critère secondaire de l'étude.

Résultats : l'analyse a été faite en ITT. L'efficacité a été non différente entre les deux groupes. Vingt-quatre patients ont eu des effets indésirables liés au traitement (nausée, bradycardie, asthénie, dysfonction érectile) dans le groupe aténolol versus 6 patients dans le groupe nébivolol (p=0,0493).

Etude (Boydak, 2005)

Etude randomisée, en double aveugle, dont l'objectif a été de comparer le nombre de rapports sexuels chez des hommes traités pour HTA par nébivolol 5 mg/j (n=43), aténolol 50 mg/j (n=44) et aténolol 50 mg/ + chlorthalidone (n=44). Le critère de jugement a été le nombre de rapports sexuels par mois à la fin de l'étude par rapport à celui enregistré à l'inclusion.

Après 12 semaines de traitement, le nombre de rapports a été de 3,7 (7,0 à l'inclusion p<0.01) dans le groupe aténolol, de 2,8 (6,4 à l'inclusion, p<0.01) dans le groupe aténolol + chlorthalidone et de 6,0 (6,4 à l'inclusion, p>0,05) chez les patients sous nébivolol. L'analyse

intergroupes a mis en évidence un nombre statistiquement plus important de rapport sexuels dans le groupe nébivolol par rapport aux patients des deux autres groupes($p<0,01$).

Méta-analyse (Ambrosioni, 2005)

Méta-analyse dont l'objectif a été de comparer la tolérance du nébivolol par rapport à celle d'autres bêtabloquants.

Pour être retenues, les études devaient être randomisées, avoir comparé le nébivolol à un autre bêtabloquant pendant une durée d'au moins 4 semaines, chez des patients traités pour HTA. Les données de tolérance devaient être disponibles.

Trois études ont été retenues comme étant de bonne qualité, sept autres études comme étant de qualité moyenne. Dans aucune de ces études, la tolérance n'a constitué le critère principal de jugement. Le nébivolol 5 mg/j a été comparé à aténolol 100 mg/j dans la première étude (Grassi, 2003), au métoprolol 200 mg/j dans la deuxième étude (Ulhir, 1991) et à l'atenolol 50 mg/j dans la troisième étude (Van Neuten, 1998).

Résultats : L'analyse poolée des trois études montre une incidence statistiquement plus faible d'effets indésirables chez les patients sous nébivolol (111) que sous un autre bêtabloquant (150), soit un RR de 0,74 [0,57-0,95]. Les effets indésirables liés aux traitements ont été en nombre de 24/306 patients sous nébivolol et de 60/294 patients sous autres bêtabloquants, soit un RR de 0,40 [0,24-0,65] .

Conclusion

Les données présentées par le laboratoire consistent en des études cliniques de phase III, prises en compte individuellement ou dans le cadre d'une méta-analyse.

La Commission de la Transparence, considérant que ce type d'étude correspondent mieux à la mise en évidence de l'efficacité des produits que de leur meilleure tolérance, ne peut conclure, en toute rigueur, à un apport en termes de tolérance du NEBILOX par rapport aux autres bêtabloquants (pas d'individualisation par rapport à chacun des comparateurs, pas d'individualisation des effets indésirables, choix de l'aténolol comme comparateur principal dont on sait qu'il n'est pas le bêtabloquant le mieux toléré)

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité peut être utilisée en première intention.

Il existe de nombreuses alternatives parmi les bêtabloquants ou les autres classes thérapeutiques d'antihypertenseurs.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Considérant l'ensemble des données cliniques examinées ce jour, la Commission de la Transparence estime que, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, la spécialité NEBILOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bêtabloquants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

Dans la prise en charge de l'HTA, le bêtabloquant NEBILOX n'a pas été évalué dans des essais de morbidité. Il est utilisé dans plusieurs pays européens depuis 1996.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension.

Si l'on extrapole les données MONICA et fait l'hypothèse que seuls 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité est important.

La Commission de la Transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bêtabloquants.