



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

04 octobre 2006

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

B/28, code CIP : 361 874-6

B/30, code CIP : 374 203-7

B/90, code CIP : 374 204-3

Laboratoires NEGMA

nébivolol

Liste I

Date de l'AMM : 15 mai 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus »

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
- **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus.**

1.3. Posologie

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase d'adaptation posologique jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien optimale individuelle.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement conventionnel incluant diurétiques et/ou digoxine et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les 2 semaines précédant l'instauration du traitement par NEBILOX.

La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 2,5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 10 mg une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et nécessite une surveillance pendant une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier la pression artérielle, la fréquence cardiaque, les troubles de la conduction, les signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La dose maximale recommandée peut ne pas être atteinte chez tous les patients du fait de la survenue d'événements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée conformément au schéma posologique.

Pendant la phase d'adaptation posologique en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculo-ventriculaire).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours. Le traitement par nébivolol ne doit pas être interrompu brutalement sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la posologie doit être diminuée progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Les comprimés peuvent être pris pendant les repas.

(Cf. RCP)

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 indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

bisoprolol :	CARDENSIEL / CARDIOCOR
carvédilol :	KREDEX
métoprolol :	SELOZOK

L'efficacité et la tolérance de ces trois bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque ont été évalués dans le cadre d'études randomisées, contrôlées versus placebo (carvédilol – programme US Carvédilol et COPERNICUS, bisoprolol - CIBIS II et métoprolol - MERIT-HF). Les patients inclus avaient un âge moyen d'environ 62 ans et présentaient dans la grande majorité une insuffisance cardiaque de type systolique.

Une méta-analyse¹ prenant en compte ces études a montré l'efficacité des bêtabloquants chez les patients les plus âgés inclus. Elle a analysé les données de 4 617 patients « âgés » inclus dans les études évaluant le carvédilol, le bisoprolol le métoprolol et le bucindolol (pas d'AMM dans cette indication). Selon les essais, la définition des sujets âgés variait de ≥ 60 ans à ≥ 70 ans. Dans cette méta-analyse, le risque relatif de mort toutes causes a été de 0,76 (IC 95% 0,64 à 0,90) chez les patients traités par bêtabloquant par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique : l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Effacité :

L'efficacité du nébivolol dans la nouvelle indication a été démontré dans le cadre de l'étude SENIORS (Eur Heart J 2005 Feb;26(3):215-25)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du nébivolol (n=1 067) par rapport à celle du placebo (n=1 061) chez des patients de 70 ans ou plus en insuffisance cardiaque stable.

Méthodologie :

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients en insuffisance cardiaque chronique stable avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et âgés de 70 ans ou plus.
- Le critère principal de jugement a été un critère combiné associant mortalité globale et hospitalisations pour raisons cardiovasculaires. Parmi les critères secondaires d'efficacité

1 Dulin et al. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol. 2005 Apr 1;95(7):896-8

on retrouve la mortalité globale, qui était le critère principal d'efficacité retenu dans les études conduites avec les autres bêta-bloquants tels que le carvedilol (US Carvédilol et COPERNICUS), le bisoprolol (CIBIS II) et le métoprolol (MERIT-HF).

- Le nébivolol a été administré en addition aux traitements de l'insuffisance cardiaque chronique, avec une phase d'adaptation progressive à partir de la dose de 1,25 mg/j pour attendre la dose d'entretien cible (maximale recommandée) de 10 mg/j.

Résultats :

- L'âge moyen était de 76 ans, la majorité des patients était en classe II (56,4%) et III (38,7%) de la classification NYHA (seulement 2% présentaient une insuffisance cardiaque de classe IV de la classification NYHA). La FEVG moyenne était de 36%, 81% des patients avaient une FEVG < 45%
- Les patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 20 mois.
- Parmi les patients des deux groupes, 85% prenaient un diurétique et 82% un IEC. D'autres médicaments étaient utilisés, dans des proportions comparables entre les deux groupes.
- Par rapport au placebo, le nébivolol a réduit le critère principal d'efficacité « mortalité globale et hospitalisation pour raisons cardiovasculaires » de 4,2% en valeur absolue (35.3% pour le nébivolol versus 31.1% pour le placebo), soit un NNT de 24 patients traités par nébivolol pendant 21 mois afin d'éviter un événement. La réduction du risque relatif a été de 14% (HR = 0.86, 95% CI [0.74 ; 0.99], p=0.039). Ce résultat favorable a été observée après 6 mois de traitement et s'est maintenu pendant toute la durée du traitement. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de l'âge, du sexe ou de la FEVG sur l'effet du traitement. Cependant, le faible nombre de patients inclus ayant une FEVG > 45% empêche de conclure à une efficacité démontrée du nébivolol chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche conservée. Les différences entre les deux traitements sur chacun des éléments du critère principal combiné sont de même amplitude que celle observée pour le critère principal, sans toutefois atteindre le seuil de significativité.
- Parmi les critères secondaires, seul le critère combiné « mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour raisons cardiovasculaires » a été réduit de manière statistiquement significative (HR = 0.81, 95% CI [0.72 ; 0.98], p=0.027).

	Nebivolol (n=1067)	Placebo (n=1061)	RRR avec IC à 95%
Critère principal : Mortalité globale et hospitalisations pour raisons cardiovasculaires	332 (31,1%)	375 (35,3%)	0,86 [0,74-0,99]
- Mortalité globale prise en compte dans le critère principal	76 (7,1%)	99 (9,3%)	NS
- Hospitalisations pour raisons cardiovasculaires prise en compte dans le critère principal	256 (24,0%)	276 (26,0%)	NS
Critères secondaires: Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour raisons cardiovasculaires	305 (28,6%)	350 (33,0%)	0,84 [0,72-0,98]
Mortalité globale (critère principal dans les études faites avec les autres bêtabloquants)	169 (15,8%)	192 (18,1%)	NS

Effets indésirables

Le profil de tolérance du nébivolol dans l'étude SENIORS ne diffère pas de celui observé avec les bêta-bloquants dans cette indication. La bradycardie (nébivolol 11%, placebo 2%) et les étourdissements (nébivolol 11% et placebo 7%) représentent les événements indésirables plus fréquemment rapportés sous nébivolol que sous placebo.

D'autre part, parmi les événements indésirables ayant une relation « au moins possible » avec le traitement on note : aggravation de l'insuffisance cardiaque (nébivolol 5,8%, placebo 5,2%); hypotension orthostatique (nébivolol 2,1%, placebo 1,0%); intolérance au traitement (nébivolol 1,6%, placebo 0,8%) ; bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (nébivolol 1,4%, placebo 0,9%) ; oedèmes des membres inférieurs (nébivolol 1,0%, placebo 0,2%). Ces événements indésirables sont attendus pour les bêta-bloquants dans cette indication.

Conclusion

L'efficacité du nébivolol dans traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus a été démontré dans le cadre d'une étude de phase III ayant comparé le nébivolol au placebo. Le nébivolol a réduit la mortalité globale et les hospitalisations pour raisons cardiovasculaires de 4,2% en valeur absolue (35.3% pour le nébivolol versus 31.1% pour le placebo) ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 14% (HR = 0.86, 95% CI [0.74 ; 0.99], p=0.039). Cette réduction du risque a été observée après 6 mois de traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois).

Le profil de tolérance dans l'étude SENIORS ne diffère pas de ce qui est observé avec les bêta-bloquants dans cette indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables, démontré dans le cadre de l'étude SENIORS sur un critère combiné de morbidité, est important.

Cette spécialité peut être utilisée en première intention.

Il existe des alternatives parmi les bêtabloquants. Néanmoins, le nébivolol a été le premier à être étudié spécifiquement dans une population âgée ayant des caractéristiques proches de la population traitée en pratique réelle.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée chez des patients âgés de 70 ans ou plus, est important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité identifiée (GTNDO, loi de santé publique). Ce besoin est partiellement couvert par les bêtabloquants existants. Néanmoins, ils ont été étudiés dans une population plus jeune qui ne constitue pas la majorité des patients traités en pratique.

Au vu des résultats de l'étude SENIORS sur le critère combiné de morbi-mortalité, il est attendu de la part du nébivolol un impact faible.

La transposabilité des données de cette étude semble assurée car le nébivolol a été étudié dans une population présentant des caractéristiques proches de la réalité (sujets âgés d'au moins 70 ans, ayant une insuffisance cardiaque systolique ou diastolique).

En conséquence, compte tenu de ces éléments, il est attendu un intérêt de santé publique pour le nébivolol dans cette indication. Cet intérêt peut être quantifié comme faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

L'étude SENIORS apporte la preuve de l'efficacité en termes de morbidité du nébivolol, en association au traitement conventionnel, chez les patients âgés de 70 ans et plus ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée. Cette population représente une large proportion de patients ayant besoin d'un tel traitement en pratique réelle et n'a pas fait l'objet d'études spécifiques avec les autres bêtabloquants ayant l'indication insuffisance cardiaque.

Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que la spécialité NEBILOX apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 70 ans et plus ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée, avec ou sans dysfonction systolique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La survenue d'une insuffisance cardiaque chez une personne de plus de 70 ans nécessite une prise en charge globale ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de réduire le risque de morbidité cardiovasculaire.

Certains bêtabloquants, diurétiques, IEC et sartans ont fait la preuve de leur efficacité dans ces situations.

Parmi les bêtabloquants, le prescripteur peut utiliser le bisoprolol, le métoprolol le carvedilol et le nébivolol. Le nébivolol peut être utilisé en cas d'insuffisance cardiaque légère et modérée, en association aux traitements conventionnels. Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit mis en place par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de ces patients. Le traitement doit débuter par des posologies de 1,25 mg/j, des comprimés ainsi dosés devront faciliter la prise par les personnes âgées.

4.4. Population cible

La population cible du nébivolol dans cette nouvelle indication est représentée par les patients de 70 ans ou plus avec insuffisance cardiaque stable, légère à modérée. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- un nombre de patients avec insuffisance cardiaque d'environ 500 000 à 600 000 en France.
- parmi eux, environ deux tiers auraient plus de 70 ans et trois quarts de ceux-ci auraient une insuffisance cardiaque stable, légère à modérée.

Sur ces bases, la population cible du nébivolol dans cette nouvelle indication serait comprise entre 260 000 et 300 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication.

La Commission de la Transparence estime que la commercialisation de comprimés dosés à 1,25 mg pourrait faciliter la prise en début de traitement par les patients âgés de plus de 70 ans.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%