

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 janvier 2014

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

B/30 (CIP 34009 374 207 3 0)

B/90 (CIP 34009 374 209 6 9)

Laboratoire NEGMA

DCI	Névigolol
Code ATC (2012)	C07AB12 (bêtabloquant sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« <u>Hypertension</u> : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. <u>Insuffisance cardiaque chronique</u> : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 21/06/2003 (état membre de référence : Pays-Bas)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2012 C : Système cardiovasculaire C07 : Agents β -bloquants C07A : Agents β -bloquants C07AB : Agents β -bloquants sélectifs C07AB12 : Nébivolol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité NEBILOX réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/08/2009 (JO du 25/08/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Pour l'indication « insuffisance cardiaque », le laboratoire a fait état de deux sous-analyses de l'étude SENIORS, décrite dans l'avis d'extension d'indication en date du 4 octobre 2006 (VanVeldhuisen 2009¹ et Ambrosio 2011²). Compte-tenu de leur méthodologie (analyse en sous-groupe a posteriori) ces études ne seront pas développées dans cet avis.

Pour l'indication « hypertension artérielle essentielle », le laboratoire a fait état d'une analyse poolée de trois études (Weiss 2011³) qui, compte-tenu de sa méthodologie ne sera pas développée dans cet avis.

04.2 Tolérance

► L'analyse du PSUR n°15 couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 31 mars 2009 permet d'estimer l'exposition des patients à 2,2 millions de patients par an. L'analyse du PSUR n°16 couvrant la période du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2012 permet d'estimer l'exposition des patients à 8,8 millions de patients par an. Au cours de cette période, 1 720 effets indésirables ont été observés dont 752 graves. Les plus fréquents ont été des atteintes cardiaques (bradycardie) et des atteintes du système nerveux (syncopes liées à des hypotensions).

► A l'issue des PSUR 2007-2009, un suivi des torsades de pointe et des atteintes cutanées graves a été mis en place et les résultats ont été intégrés au PSUR 16.

Au cours de cette période :

- 45 cas d'atteintes cardiaques ont été observés (majoritairement syncope, élévation du QT, hypotension orthostatique..) dont 2 cas de torsade de pointe,
- 43 cas d'atteintes cutanées graves ont été observés (angioedème, œdème de quinke, pemphigoïde bulleuse...).

Le PSUR conclut que l'ensemble de ces données n'étaient pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour le nébivolol.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), NEBILOX 5 mg a fait l'objet de 833 440 prescriptions. NEBILOX est majoritairement prescrit dans les hypertension artérielles (72% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{4,5,6} et l'insuffisance cardiaque^{7,8,9} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

1 Van Veldhuisen DJ et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53(23):2150-2158

2 Ambrosio G et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. Heart. 2 janv 2011;97(3):209-214.

3 Weiss RJ et al. Efficacy and Tolerability of Nebivolol in Stage I–II Hypertension: A Pooled Analysis of Data From Three Randomized, Placebo-Controlled Monotherapy Trials. Clin Ther. sept 2011;33(9):1150-1161.

4 SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 29 avril 2009, la place du névibolol dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance cardiaque n'a pas été modifiée.

Dans l'hypertension artérielle, selon les recommandations en vigueur, les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. Chez les patients en prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention, notamment chez les patients coronariens.

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 29 avril 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient en cas de complications.
- Le névibolol entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Selon les recommandations de la SFHTA 2013, « les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux » ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. Chez les patients en prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention, notamment chez les patients coronariens.
- Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Le service médical rendu par la spécialité NEBILOX 5 mg (névibolol) reste important dans l'indication « hypertension artérielle essentielle ».

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable :

- L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.

5 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;34:2159-219.

6 NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

7 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.

8 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.

9 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.

- ▮ Le névibolol est un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Son rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le névibolol est un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEBILOX 5 mg (névibolol) reste important dans l'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 ».

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 indications 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.