

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2013

PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 mg, gélule à libération prolongée

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 341 4 6)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 343 7 5)

PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg, gélule à libération prolongée

Boîte de 30 (CIP : 34009 372 309 3 3)

Boîte de 90 (CIP : 34009 372 311 8 3)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	PROPRANOLOL
Code ATC (2012)	C07AA05 (bêtabloquant non sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>Pour les deux spécialités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Hypertension artérielle ; - Prophylaxie des crises d'angor d'effort ; - Traitement au long cours après infarctus du myocarde ; - Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires) ; - Manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies et intolérance aux traitements substitutifs des hypothyroïdies ; - Signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive ; <p>PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg seulement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (prévention primaire) et de leur récurrence (prévention secondaire) chez les patients atteints de cirrhose : la prévention d'une première rupture de varices œsophagiennes est limitée aux patients ayant une hypertension portale, chez lesquels l'examen endoscopique révèle des varices œsophagiennes de tailles intermédiaire ou volumineuse (stade II ou III). - Traitement de fond de la migraine »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date initiale (nationale) :</u> PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 mg : 9/11/1989 PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg : 2/05/1986	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2012 C C07 C07A C07AA C07AA05	Système cardiovasculaire Bêtabloquants Bêtabloquants Bêtabloquants non sélectifs PROPRANOLOL

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 29/05/2009).

PROPRANOLOL LP 80 et 160 mg ne sont pas des génériques de l'AVLOCARDYL.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg :

- « Hypertension artérielle ;
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort ;
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde ;
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires) ;
- Manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies et intolérance aux traitements substitutifs des hypothyroïdies ;
- Signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive. »

PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg seulement :

- « Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (prévention primaire) et de leur récurrence (prévention secondaire) chez les patients atteints de cirrhose : la prévention d'une première rupture de varices œsophagiennes est limitée aux patients ayant une hypertension portale, chez lesquels l'examen endoscopique révèle des varices œsophagiennes de tailles intermédiaire ou volumineuse (stade II ou III).
- Traitement de fond de la migraine »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une seule étude dans l'indication « Traitement de fond de la migraine », l'étude Silberstein 2012¹ qui confirme l'efficacité du PROPRANOLOL dans cette indication.

Aucune étude n'a été déposée pour les autres indications.

04.2 Tolérance

► L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2011, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 465 584 596 735 patients-mois. Au cours de cette période, 423 effets indésirables ont été observés dont 122 graves non attendus.

► Au total, le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2012), il a été observé 68 000 prescriptions de PROPANALOL RATIOPHARM.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative de ces données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{2,3}, l'angor^{4,5}, les troubles du rythme^{6,7}, l'infarctus du myocarde^{8,9}, la migraine^{10,11} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence (29 mars 2006 et 24 octobre 2007).

Depuis le précédent avis de la Commission, la place des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle est discutée^{12,13,14}

¹ Silberstein et al. Randomized placebo controlled trial of PROPRANOLOL added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012, mMar 27;78:976-84.

² Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". *Journal of Hypertension* 2009 ;27:2121-2158.

³ Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehs092

⁴ "The task force on management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines of the management of stable angina pectoris". *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.

⁵ National Clinical Guidelines Centre. *Stable Angina : FULL guideline draft (May 2011)*. NICE Guidance, site internet consulté le 14 mai 2012.

⁶ ACC/AHA/ESC 2006 "Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" *Circulation*.2006;114:e385-e484.

⁷ NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" *Heart* 2007;93:35-38.

⁸ ESC Guidelines "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation" *European Heart Journal* 2008;29:2909-45.

⁹ ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

¹⁰ Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

¹¹ Silberstein SD et al, Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 2000;55:754-62.

¹² NHFA. Guide to management of hypertension 2008: Assessing and managing raised blood pressure in adults. Updated December 2010.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 29 mars 2006 et 24 octobre 2007 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.
 - PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
 - Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - Selon les recommandations de la SFHTA 2013¹⁵, « 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, dans l'attente de nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.
 - Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.
- Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg **reste important** dans cette indication.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort

- L'angor chronique stable est l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
 - PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg constituent des traitements à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.
 - Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
 - Ces spécialités constituent un traitement médicamenteux de première intention.
 - Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg **reste important** dans cette indication.

Traitement au long court après infarctus du myocarde

- Le post-infarctus du myocarde est une situation grave où le pronostic vital du patient peut être en jeu.
- PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg sont des traitements de première intention qui doivent être instaurés entre les 5^{ème} et 21^{ème} jours après l'événement.
- Chez les patients en post-infarctus, ces spécialités s'inscrivent dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.
- Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est important.
- Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

13 Krause T, Lovibond K, Mark Caulfield et al. "Management of hypertension: summary of NICE guidance". BMJ 2011; 343:d4891.

14 Programme Educatif Canadien sur l'Hypertension. Groupe de travail sur les recommandations fondées sur des données probantes – Recommandation 2012 : Prise en charge de l'hypertension artérielle.

¹⁵ Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations de la Société Française d'HTA, janvier 2013.

Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg **reste important** dans cette indication.

Troubles du rythme, supraventriculaires et ventriculaires

- ▮ Les troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg **reste important** dans ces indications.

Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies

- ▮ Les signes fonctionnels des manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg **reste important** dans ces indications.

Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (prévention primaire) et de leur récurrence

- ▮ Les varices œsophagiennes engagent le pronostic vital du patient, en cas de complications hémorragiques.
 - ▮ PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.
 - ▮ Son rapport efficacité / effets indésirables est important.
 - ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg **reste important** dans cette indication.

Traitement de fond de la migraine

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui peut se traduire par une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg **reste important** dans le traitement de fond de la migraine.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 80 et 160 mg reste important dans les indications de leur AMM.

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 les 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.