



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

03 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009)

**AVLOCARDYL 40 mg, comprimé sécable**

**B/50 (CIP : 300 897 - 6)**

**AVLOCARDYL LP 160 mg, gélule à libération prolongée**

**B/30 (CIP : 371 432 - 6)**

**B/90 (CIP : 371 434 - 9)**

### **Laboratoire AstraZeneca**

Propranolol (chlorhydrate)

Code ATC : C07AA05 (bêtabloquant non sélectif)

Liste I

Dates des AMM (nationale) :

AVLOCARDYL 40 mg : 10/12/1988

AVLOCARDYL LP 160 mg : 30/07/1980

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

AVLOCARDYL 40 et LP 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 ;
- 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). »

AVLOCARDYL 40 mg seulement :

- Traitement de fond de la migraine et des algies de la face;
- Tremblements, en particulier essentiels ;
- Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires ;

AVLOCARDYL LP 160 mg seulement :

- « Traitement de fond de la migraine »

Posologie : Cf RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012) AVLOCARDYL a fait l'objet de 734 000 prescriptions (531 000 prescriptions d'AVLOCARDYL 40 mg et 203 000 prescriptions d'AVLOCARDYL 160 mg).

AVLOCARDYL est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (32 à 62% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations), les troubles du rythme (3,8 à 16,8%) et la migraine (11,7 à 13,2%).

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique, qui confirme l'efficacité du propranolol dans le traitement de fond de la migraine. Aucune nouvelle donnée n'a été fournie pour les autres indications.

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2008 au 30 juin 2011 permet d'estimer l'exposition des patients à AVLOCARDYL 40 mg à 1,77 millions patients-années et à AVLOCARDYL LP 160 mg à 630 000 patients années. Au total, au cours de cette période, 390 cas de pharmacovigilance correspondant à 872 événements indésirables ont été notifiés dont 448 graves non listés et 56 cas fatals.

L'analyse de l'ensemble de ces données ne modifié pas le profil de tolérance de ces spécialités.

Une modification du RCP a été réalisée en février 2012 ; elle concerne l'ajout de données pédiatriques dans les paragraphes 4.2 et 4.8.

Par ailleurs, des modifications du RCP ont également été effectuées en tenant compte des informations du dernier CDS (Core Data Sheet) avec des modifications dans le paragraphe « interactions médicamenteuses ».

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle<sup>1,2</sup>, l'angor<sup>3,4</sup>, les troubles du rythme<sup>5,6</sup>, l'infarctus du myocarde<sup>7,8</sup>, la migraine<sup>9,10</sup> 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 à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (5 décembre 2007).

Depuis le précédent avis de la Commission, la place des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle est discutée<sup>11,12,13</sup>

#### Réévaluation du service médical rendu :

##### Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient en cas de complications.

AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités restent des médicaments de première intention 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 AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg **reste important** dans cette indication.

##### 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.

AVLOCARDYL 40 et LP 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 AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg **reste important** dans cette indication.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> "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.

<sup>4</sup> National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina : FULL guideline draft (May 2011). NICE Guidance, site internet consulté le 14 mai 2012.

<sup>5</sup> ACC/AHA/ESC 2006 "Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" Circulation.2006;114:e385-e484.

<sup>6</sup> NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35-38.

<sup>7</sup> ESC Guidelines "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation" European Heart Journal 2008;29:2909-45.

<sup>8</sup> ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> NHFA. Guide to management of hypertension 2008: Assessing and managing raised blood pressure in adults. Updated December 2010.

<sup>12</sup> Krause T, Lovibond K, Mark Caulfield et al. "Management of hypertension: summary of NICE guidance". BMJ 2011; 343:d4891.

<sup>13</sup> 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.

### Post infarctus du myocarde

Le post-infarctus du myocarde est une situation grave où le pronostic vital du patient peut être en jeu.

AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg sont des traitements de première intention qui doivent être instaurés entre les 5<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> 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.

Le service médical rendu par les spécialités AVLOCARDYL 40 et LP 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.

AVLOCARDYL 40 et LP 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 AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg **reste important** dans ces indications.

### Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives et manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies

Les signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives et les manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

AVLOCARDYL 40 et LP 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 AVLOCARDYL 40 et LP 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.

AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg **reste important** dans cette indication.

### Traitement de fond de la migraine et algies de la face

La migraine et les algies de la face sont des affections douloureuses qui peuvent se traduire par une dégradation marquée de la qualité de vie.

AVLOCARDYL 40 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 AVLOCARDYL 40 **reste important** dans le traitement de fond de la migraine et dans le traitement des algies de la face.

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

#### Tremblements essentiels

Les tremblements essentiels ne présentent pas de caractère de gravité. Il apparaît notamment au niveau des mains dans diverses circonstances (anxiété, stress, fatigue, excitation, effort...) qui peut constituer un handicap dans certains cas.

Le traitement est en général inutile mais lorsqu'il le devient, les benzodiazépines ou les bêtabloquants peuvent être proposés.

Dans ce contexte, AVLOCARDYL 40 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Cette spécialité ne peut être proposée d'emblée devant un tremblement essentiel.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par AVLOCARDYL 40 mg **est faible** dans cette indication.

#### Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires

Les manifestations fonctionnelles cardiaques sur un cœur sain ne présentent pas de caractère de gravité. Elles se caractérisent par des accélérations excessives du rythme cardiaque survenant pour des efforts ou des émotions peu importantes mais peuvent devenir gênantes et nécessiter un traitement.

Dans ce contexte, AVLOCARDYL 40 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important, comme les autres bêtabloquants.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par AVLOCARDYL 40 mg **reste important** dans cette indication.

Au total, le service médical rendu par les spécialités AVLOCARDYL 40 et LP 160 mg **reste important** dans leurs indications de l'AMM, sauf dans le traitement des tremblements essentiels où il est **faible**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

#### Conditionnements :

B/30 ; B/90 : adaptées aux conditions de prescription.

B/50 : non adaptée aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

Taux de remboursement : 65 %