



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

aténolol

TENORMINE 50 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 427 2 4)

B/90 (CIP : 34009 371 429 5 3)

TENORMINE 100 mg, comprimé enrobé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 422 0 5)

B/90 (CIP : 34009 371 424 3 4)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C07AB03 (Bêtabloquant sélectifs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	TENORMINE 50 et 100 mg : «<u>Hypertension artérielle</u> : TENORMINE 50 mg est particulièrement adapté chez l'insuffisant rénal, chez lequel la posologie doit être ajustée au degré de l'insuffisance rénale. <u>Arythmies supraventriculaires</u> : * tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif) * fibrillation ou flutter auriculaires en cas de réponse insuffisante aux digitaliques à doses maximales et dans les cas où les digitaliques sont contre-indiqués ou présentent un rapport bénéfice/risque défavorable. <u>Arythmies ventriculaires</u> : * extrasystoles ventriculaires (traitement préventif ou curatif) en cas d'extrasystoles résultant d'une augmentation de l'activité sympathique, * tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires (traitement préventif), en particulier lorsque l'anomalie ventriculaire résulte d'une activité sympathique importante.

	TENORMINE 100 mg seulement : « <u>Prophylaxie des crises d'angor d'effort.</u> <u>Infarctus du myocarde en phase aiguë</u> : en relais de la forme injectable IV (l'aténolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12ème heure). »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales (procédure nationale) : TENORMINE 100 mg, comprimé enrobé sécable : 13/02/1978 TENORMINE 50 mg, comprimé pelliculé sécable : 07/03/1985	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 C C07 C07A C07AB C07AB03	Système cardiovasculaire Bêtabloquants Bêtabloquants Bêtabloquants sélectifs aténolol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de TENORMINE restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TENORMINE 50 et 100 mg :

«Hypertension artérielle.

TENORMINE 50 mg est particulièrement adapté chez l'insuffisant rénal, chez lequel la posologie doit être ajustée au degré de l'insuffisance rénale.

Arythmies supraventriculaires :

- * tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif)
- * fibrillation ou flutter auriculaires en cas de réponse insuffisante aux digitaliques à doses maximales et dans les cas où les digitaliques sont contre-indiqués ou présentent un rapport bénéfice/risque défavorable.

Arythmies ventriculaires :

- * extrasystoles ventriculaires (traitement préventif ou curatif) en cas d'extrasystoles résultant d'une augmentation de l'activité sympathique,
- * tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires (traitement préventif), en particulier lorsque l'anomalie ventriculaire résulte d'une activité sympathique importante.

TENORMINE 100 mg seulement :

«Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

Infarctus du myocarde en phase aiguë : en relais de la forme injectable IV (l'aténolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12ème heure). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (rapports périodiques couvrant la période du 20 février 2010 au 19 février 2015). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement exprimée en patients-année est estimée à 4,64 millions entre février 2010 et février 2013, 1,35 millions de février 2013 à février 2014 et 1,15 millions de février 2014 à février 2015.

Sur la période couverte par les rapports de 2010 à 2014, les risques importants identifiés étaient les suivants :

- Hypersensibilité connue à la substance : TENORMINE ne doit pas être administré aux patients avec une hypersensibilité connue à la substance.
- Bradycardie : la bradycardie est un événement fréquent attendu avec TENORMINE.
- Choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée et acidose métabolique : ces risques sont bien connus et décrits dans la littérature pour le choc cardiogénique et l'insuffisance cardiaque non contrôlée. Par conséquent, TENORMINE est contre-indiqué chez les patients atteints de ces pathologies.
- Troubles circulatoires artérielles périphériques graves : TENORMINE ne doit pas être administré chez les patients atteints de troubles de la circulation artérielle périphérique sévère car il peut aggraver l'ischémie.
- Bloc auriculo-ventriculaire de premier, second ou troisième degré et une maladie des sinus : comme avec d'autres bêtabloquants, TENORMINE ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire de premier, second ou troisième degré en raison d'effets chronotrope et dromotrope négatifs.
- Phéochromocytome non traité : TENORMINE ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un phéochromocytome non traité en raison de l'insuffisance des bêtabloquants β 1-sélectifs (exposition accrue aux catécholamines). Les patients atteints de phéochromocytome doivent avoir un traitement alpha-bloquant avant l'administration de TENORMINE.
- Hypotension : TENORMINE peut entraîner une hypotension significative dans de rares cas, ce qui peut mener à une ischémie myocardique chez certains patients vulnérables.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée : TENORMINE ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque non contrôlée.

Sur cette même période, les risques importants potentiels étaient les suivants :

- Insuffisance cardiaque contrôlée : TENORMINE peut être utilisé chez les patients dont l'insuffisance cardiaque est contrôlée, mais avec prudence chez les patients dont la réserve cardiaque est faible.

- Angor de Prinzmetal : TENORMINE peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angine de poitrine chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal en raison de la vasoconstriction sans opposition de l'artère coronaire alpha-médiée. Cependant, comme TENORMINE est un bêtabloquant β_1 -sélectif, son utilisation peut être envisagée mais avec une grande prudence.
- Troubles circulatoires artériels périphériques moins graves : TENORMINE peut aggraver ces troubles.
- Réduction de la fréquence cardiaque : TENORMINE permettra de réduire la fréquence cardiaque par son action pharmacologique. La dose doit être réduite dans les rares cas où le patient développe des symptômes attribuables à un ralentissement du rythme cardiaque.
- Arrêt brutal : TENORMINE ne doit pas être brusquement arrêtée chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique.
- Hypoglycémie : TENORMINE peut modifier la tachycardie liée à l'hypoglycémie.
- Thyréotoxicose : l'utilisation de TENORMINE peut masquer les signes de thyrotoxicose.
- Réactions allergiques : TENORMINE peut provoquer une réaction plus sévère à divers allergènes lorsqu'il est administré à des patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ces allergènes. Ces patients peuvent ne pas être répondeurs aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter ces réactions allergiques.
- Asthme : TENORMINE peut provoquer une augmentation de la résistance des voies aériennes chez les patients asthmatiques. TENORMINE est un bêtabloquant β_1 -sélectif. Son utilisation peut être envisagée, mais la plus grande prudence doit être de mise. Si une résistance accrue des voies aériennes se produit, TENORMINE doit être interrompu et un traitement bronchodilatateur administré si nécessaire.
- Grossesse : TENORMINE traverse la barrière placentaire et peut se retrouver dans le sang de cordon. TENORMINE a été utilisé sous surveillance étroite pour le traitement de l'hypertension artérielle pendant le troisième trimestre de grossesse. TENORMINE est associé à un retard de croissance intra-utérin.
- Allaitement : il y a une accumulation significative de TENORMINE dans le lait maternel. Les nouveau-nés de mères recevant TENORMINE lors de l'accouchement ou de l'allaitement peuvent être à risque d'hypoglycémie et de bradycardie.

Lors du dernier PBRER (2014-2015), plusieurs risques « importants potentiels » ont été mis à jour en risques « importants identifiés » (arrêt brutal, angor de Prinzmetal, utilisation chez les patients présentant une thyrotoxicose, utilisation chez les patients présentant un asthme, utilisation chez les patients lors du dernier trimestre de grossesse et l'allaitement). Ces changements sont dus à une reclassification des risques selon des recommandations internes à AstraZeneca. Il ne s'agit pas d'un changement du profil de tolérance.

La liste des risques importants identifiés pour la période couverte par le PBRER 2014-2015 est donc la suivante :

- Hypersensibilité connue à la substance et réactions allergiques
- Hypotension et orthostatisme
- Utilisation chez les patients diabétiques
- Utilisation pendant le dernier trimestre de grossesse et l'allaitement
- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et maladie du sinus
- Insuffisance cardiaque non contrôlée et choc cardiogénique
- Acidose métabolique
- Troubles circulatoires artériels périphériques graves
- Phéochromocytome non traité
- Angor de Prinzmetal
- Arrêt brutal
- Utilisation avec des anesthésiques
- Utilisation chez les patients présentant une thyrotoxicose
- Utilisation chez les patients asthmatiques
- Interactions avec d'autres médicaments : bloqueurs du canal calcique, nifédipine, antiarythmique de classe I (par exemple disopyramide), amiodarone et digitaliques

Aucun risque important potentiel n'a été identifié

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), TENORMINE a fait l'objet de 732.576 prescriptions (243.952 prescriptions de TENORMINE 100 mg et 488.624 TENORMINE 50 mg).

TENORMINE est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle (46% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2}, l'angor^{3,4}, les troubles du rythme^{5,6}, l'infarctus du myocarde^{7,8} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 février 2011, la place de TENORMINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

1 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 ;27:2121-58.

2 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

3 "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.

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

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

6 NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35-8.

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

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

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 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hypertension artérielle

- ▀ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▀ Les spécialités TENORMINE 50 et 100 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Selon les recommandations de la SFHTA 2013⁹, « 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 TENORMINE 50 et 100 mg reste important dans cette indication.

5.1.2 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.
- ▀ Les spécialités TENORMINE 50 et 100 mg comprimés pelliculés entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Leur 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 TENORMINE 50 et 100 mg reste important dans cette indication.

5.1.3 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.
- ▀ La spécialité TENORMINE 100 mg constitue un traitement à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.
- ▀ Son rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▀ Cette spécialité constitue un traitement médicamenteux de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par la spécialité TENORMINE 100 mg reste important dans cette indication.

⁹ Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations de la Société Française d'HTA, janvier 2013.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

5.1.4 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.
- ▶ La spécialité TENORMINE 100 mg constitue un traitement de première intention qui doivent être instaurés au plus tard avant la 12^{ème} heure après l'événement.
- ▶ Chez les patients en post-infarctus, cette spécialité s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.
- ▶ Le rapport efficacité /effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Le service médical rendu par la spécialité TENORMINE 100 mg reste important dans cette indication.

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.