

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE – Avis du 29 avril 2009 - Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 23 avril 2004 (JO du 11 mai 2004) - **TEMERIT 5 mg, comprimé quadrisécable. B/28 code CIP : 341 697-1 ; B/30 code CIP : 374203-8 ; B/90 code CIP : 374204-4** - Laboratoires MENARINI - nébivolol - Liste 1 - Code ATC : C07AB12 - Date de l'AMM : 21 août 1996 - Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sécurité sociale – **1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT - 1.1. Principe actif** Nébivolol. **1.2. Indications** « 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** Hypertension : La posologie est d'un comprimé par jour (5mg), de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris avec les repas. L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines. *Association à d'autres antihypertenseurs* : Les bêtabloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs. A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de TEMERIT avec 12,5 mg à 25 mg d'hydrochlorothiazide. *Insuffisants rénaux* : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour. *Insuffisants hépatiques* : L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de TEMERIT est contre-indiquée chez ces patients. *Sujets âgés*: Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour. Cependant du fait de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et une surveillance étroite doit être assurée. *Enfants et adolescents* : En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. Insuffisance cardiaque chronique : Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase de titration 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'initiation du traitement par TEMERIT. 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, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la

conduction, des 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'évènements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée conformément au schéma posologique. Pendant la phase de titration, 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.

Insuffisants rénaux : Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée. En l'absence de données, l'utilisation du nébivolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie ~ 250 umol/l.) n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques : Les données étant limitées chez l'insuffisant hépatique, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Sujets âgés : Chez les sujets âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Enfants et adolescents : En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION – Avis de la commission du 22 janvier et du 5 février 1997 : Inscription. SMR : La place des bêtabloquants dans la stratégie thérapeutique de l'HTA est notable. ASMR : En raison de ses bénéfices cliniques potentiels liés à son double mécanisme d'action, TEMERIT présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux autres bêtabloquants.

Avis de la commission du 17 novembre 1999 : Réexamen suit au dépôt de nouvelles données. SMR : La place des bêtabloquants dans la stratégie thérapeutique de l'HTA est notable. ASMR : En raison de ses bénéfices cliniques potentiels liés à son double mécanisme d'action, TEMERIT présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux autres bêtabloquants.

Avis de la commission du 30 juin 2004 : Renouvellement d'inscription. SMR : Le service médical rendu par cette spécialité est important. ASMR : Une ASMR IV par rapport aux autres bêtabloquants a été attribuée le 17 novembre 1999 à TEMERIT (nébivolol, devenu TEMERIT en 2004), en raison de bénéfices cliniques potentiels liés à son double mécanisme d'action (antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta1 et propriétés vasodilatatrices modérées). Les données cliniques examinées ce jour à l'occasion d'une nouvelle inscription de TEMERIT (nébivolol) ne permettent pas de confirmer ce bénéfice. En conséquence, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, la spécialité TEMERIT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bêtabloquants.

Avis de la commission du 4 octobre 2006 : Extension d'indication dans le « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus ». SMR : Le service médical rendu par cette spécialité est important. ASMR :

L'étude SENIORS apporte la preuve de l'efficacité en termes de morbidité et mortalité du nébivolol, en association aux traitements conventionnels, 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 TEMERIT 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.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES – 3.1. Classement ATC 2004. C : Système cardio-vasculaire ; C07 : Bêtabloquants ; C07A : Bêtabloquants ; C07AB : Bêtabloquants sélectifs ; C07AB12 : nébivolol. **3.2. Médicaments de même classe pharmacothérapeutique**

Ce sont tous les autres bêtabloquants sélectifs indiqués dans l'hypertension artérielle et/ou l'insuffisance cardiaque : aténolol : BETATOP, TENORMINE et leurs génériques ; acébutolol : SECTRAL et ses génériques ; bétaxolol : KERLONE ; bisoprolol : DETENSIEL, SOPROL et leurs génériques ; carvedilol : KREDEX ; céliprolol : CELECTOL, et ses génériques ; métoprolol : LOPRESSOR, SELOKEN et leurs génériques, SELOZOK ; nébivolol : NEBIVOLOL (spécialité similaire à TEMERIT).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique Ce sont tous les autres médicaments indiqués dans l'hypertension artérielle et/ou l'insuffisance cardiaque. **4. ACTUALISATION DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS – 4.1 Efficacité – Indication**

hypertension artérielle : L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de **TEMERIT** dans le traitement de l'hypertension artérielle repose sur une méta-analyse^{2,3,5,6} et 3 nouvelles études cliniques : une méta-analyse dont les objectifs étaient de déterminer l'efficacité du nébivolol en termes de diminution de la pression artérielle ; deux études dont les objectifs étaient de déterminer l'impact du nébivolol sur la sensibilité à l'insuline ; deux études dont l'objectif était de déterminer l'impact du nébivolol sur la dysfonction érectile. Seules les études randomisées contrôlées versus placebo ou comparateurs actifs seront citées dans cet avis.

Indication insuffisance cardiaque : Une étude observationnelle non publiée, a été présentée par le laboratoire dans son dossier ; elle ne sera pas développée dans cet avis. 3.1.1 . Etudes sur la pression artérielle La méta-analyse de Van Bortel 2008¹, qui a inclus 12 études randomisées, a évalué l'efficacité antihypertensive du nébivolol par rapport au placebo (n=3 études) et à d'autres antihypertenseurs (n=9 études). Les résultats de cette méta-analyse ont confirmé l'efficacité du nébivolol sur la diminution de la pression artérielle. Dans la mesure où les doses des comparateurs étudiées dans 3 des 12 études incluses dans cette méta-analyse ne sont pas conformes aux doses recommandées par leurs AMM respectives (énalapril 10 mg, aténolol 50 mg et bisoprolol 5 mg par jour), les résultats comparatifs de cette méta-analyse sont difficilement interprétables.

3.1.2. Etudes d'impact sur la sensibilité à l'insuline² L'étude Kaiser 2006² est une étude pilote qui a comparé l'impact d'un traitement par nébivolol par rapport à l'énalapril sur les paramètres métaboliques et la rigidité artérielle chez 10 patients hypertendus et diabétiques. Trois critères de jugement non hiérarchisés ont été évalués par la méthode du clamp hyper insulinémique euglycémique : la sensibilité à l'insuline, l'impact sur le flux vasculaire au niveau des membres inférieurs et la rigidité artérielle Les résultats de cette étude pilote réalisée chez 10 patients et qui ne montre pas de différence entre les deux traitements, ne

seront pas pris en compte dans cet avis. L'étude Celik 2006³ a comparé les effets d'un traitement par nébivolol 5 mg par rapport au métoprolol 100 mg sur l'évolution de paramètres intermédiaires du stress oxydatif, de la sensibilité à l'insuline (HOMA), du taux plasmatique d'adiponectine et de P-sélectine soluble chez des patients présentant une HTA modérée nouvellement diagnostiquée et sans co-morbidité. Les résultats sont disponibles pour 72 patients ayant été traités pendant 6 mois. La méthodologie de cette étude qui a inclus un nombre limité de patients avec une HTA essentielle modérée et le choix des paramètres étudiés (critères intermédiaires de l'insulinosensibilité non validés en dehors de l'HOMA), ne permettent pas de déterminer un bénéfice du nébivolol par rapport à d'autres bêtabloquants dans une sous-population pré-diabétique ou ayant un syndrome métabolique. Enfin, les recommandations en vigueur (HAS 2005⁴) et la littérature disponible, précisent que «les IEC et les ARA II réduisent probablement l'incidence du diabète par rapport aux thiazidiques et aux bêtabloquants qui ont possiblement un effet délétère » vis à vis de l'apparition d'un diabète chez les patients hypertendus.

3.1.3. Etudes d'impact sur la fonction érectile L'étude Brixius 2007⁵ a comparé l'impact d'un traitement par nébivolol 5 mg par rapport au métoprolol 100 mg sur la fonction érectile de 48 patients hypertendus légers. L'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires dans le protocole de l'étude, ne permet pas de s'assurer d'une puissance suffisante des résultats observés. En conséquence, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

L'étude Doumas 2006⁶, prospective, ouverte a comparé le score de fonction érectile (défini sur la base d'un questionnaire complété par le patient) avant et après traitement par nébivolol. Dans un premier temps, 44 hommes hypertendus ont été traités par aténolol 50 à 100 mg/j (n=40), métoprolol 100 mg/j (n=2) et bisoprolol 10 mg/j (n=2) pendant 6 mois. Chez les patients présentant des troubles de la fonction érectile au cours de cette période, un switch vers le nébivolol 5 ou 10 mg/j (n=29/44) a été effectué ; l'analyse de la fonction érectile a été réalisée après 3 mois de traitement par nébivolol et une amélioration de la fonction érectile a été observée chez 20/29 patients (69%). En l'absence de comparaison directe entre les différents bêtabloquants, cette étude avant après ne permet pas de déterminer un apport en termes de tolérance du nébivolol par rapport aux autres bêtabloquants.

4.2. Effets indésirables Les effets indésirables observés au cours des études précitées sont similaires à ceux mentionnés dans le RCP de TEMERIT.

4.3. Conclusion Efficacité : La méta-analyse de Van Bortel 2008 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nébivolol versus placebo ou comparateur actif en termes de réduction de la pression artérielle, confirme les résultats observés dans les études déjà prises en compte dans les précédents avis de la Commission de la Transparence. Néanmoins, dans la mesure où les doses des comparateurs étudiées dans 3 des 12 études incluses dans cette méta-analyse ne sont pas conformes aux doses recommandées par leurs AMM respectives (énalapril 10 mg, aténolol 50 mg et bisoprolol 5 mg par jour), les résultats comparatifs de cette méta-analyse sont difficilement interprétables.

Tolérance : Les études Kaiser et Celik qui ont évalué l'impact du nébivolol sur la sensibilité à l'insuline ne permettent pas de déterminer un apport « protecteur » du nébivolol vis à vis de l'apparition d'un diabète chez les patients hypertendus par rapport aux autres bêtabloquants. Par ailleurs, selon le RCP « TEMERIT n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardies, palpitations) » comme avec les autres bêtabloquants. Les études Brixius et Doumas qui ont évalué l'impact d'un traitement par nébivolol sur les

troubles de la fonction érectile ne permettent pas de déterminer un apport en termes de tolérance du névibolol par rapport aux autres bêtabloquants. **5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT** - Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile août 2008), TEMERIT a fait l'objet de 637 000 prescriptions. TEMERIT est prescrit dans environ 79,6% des cas dans l'hypertension artérielle et 4,8% des cas dans les cardiopathies ischémiques chroniques. Les prescriptions de ces spécialités s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours (durée moyenne de 60 jours) à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour. **6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE** - **6.1. Réévaluation du service médical rendu** Hypertension artérielle L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital. Cette spécialité 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 de nombreuses alternatives thérapeutiques y compris parmi les bêtabloquants. Le service médical rendu par TEMERIT dans cette indication reste important. Insuffisance cardiaque : L'insuffisance cardiaque est une affection qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses y compris parmi les bêtabloquants. Le service médical rendu par TEMERIT dans cette indication reste important. **6.2. Place dans la stratégie thérapeutique** Hypertension artérielle^{4,7} Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. La réduction du risque cardio-vasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée. Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, certains bêtabloquants, certains inhibiteurs calciques, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion et certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la morbidité cardiovasculaire dans les essais cliniques. Ces médicaments peuvent donc être proposées en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué. Insuffisance cardiaque⁸ : La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a pour objectif de soulager les symptômes, ralentir ou arrêter la progression de la maladie et réduire le risque de morbidité cardiovasculaire. La prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique associe des mesures hygiéno-diététiques, des traitements médicamenteux ainsi que des interventions par cathéter et/ou chirurgicales. Les IEC, les diurétiques, les bêtabloquants et les sartans ont fait preuve de leur efficacité dans ces situations. **6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence** Avis favorable au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM de TEMERIT 5 mg, boîtes de 30 et 90. Avis défavorable au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de TEMERIT 5 mg boîte de 28. 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. Conditionnements : Boîtes de 30 et 90 : adaptées aux conditions de prescription. Boîtes de 28 : non adaptées aux conditions de prescription. Taux de remboursement : 65%.

- 1 Van Bortel et al. «Efficacy and tolerability of nebulol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis» *Am J Cardiovasc Drugs* 2008 ;8 :35-44.
- 2 Kaiser et al. «Influence of nebulol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients» *Journal of hypertension* 2006,24:1397-403.
- 3 Celik et al. «Comparative effect of nebulol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients» *Journal of hypertension* 2006;24:591-6.
- 4 «Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » *Recommandations HAS*, juillet 2005.
- 5 Brixius et al. « Nitric oxide erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR noed study) ; benefit of nebulol versus metoprolol hypertensive men » *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 2007 ;34 :327-31.
- 6 Dumas et al. «Beneficial effects of swlching from beta-blackers to nebulol on the erectile function of hypertensive patients » *Asian J Androl* 2006;8:177-82.
- 7 Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC), *Journal of hypertension* 2007 ; 25 ;1013-85.
- 8 Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, Société Européenne de Cardiologie. « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ». *Arch Mal Cœur Vaisseaux*, 2006, 99 (Suppl 2), 79.