

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2012

SELOKEN 100 mg, comprimé sécable

Boîte de 30, code CIP : 371 503-0

Boîte de 90, code CIP : 371 505-3

SELOKEN LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 30, code CIP : 372 252-1

Boîte de 90, code CIP : 372 254-4

Laboratoire ASTRA ZENECA

DCI	Métoprolol (tratarate)
Code ATC (année)	C07AB02 (Bêtabloquant sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« - Hypertension artérielle, - Prophylaxie des crises d'angor d'effort. <u>SELOKEN 100mg seulement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité) - Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires) - Manifestations fonctionnelles cardiaques : érethisme cardiaque <p><u>SELOKEN 200mg seulement :</u> Traitement de fond de la migraine »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Dates initiales (procédures nationales) :</u> SELOKEN 100 mg : 26/02/1979, SELOKEN LP 200 mg : 21/12/1981.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	Année (2012) C Système cardiovasculaire C07 Bêtabloquants C07A Bêtabloquants C07AB Bêtabloquants sélectifs C07AB02 Métoprolol

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 26 mai 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Hypertension artérielle,
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

SELOKEN 100mg seulement :

- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité)
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires)
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : érethisme cardiaque

SELOKEN 200mg seulement :

Traitement de fond de la migraine »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis le précédent avis de la Commission, trois études ont été fournies et résumées dans le Summary Bridging Report (page 15 à 18 du PSUR) :

- l'étude POISE (Devereaux)¹, décrite ci-dessous,
- l'étude Love², qui a étudié le risque de toxicité chez l'enfant en cas d'ingestion involontaire (qui ne sera pas détaillée),
- l'étude ROTTERDAM (Luijendik³), qui a évalué la survenue d'épisodes de dépression chez les sujets âgés en moyenne de 70 ans et plus traités par bêtabloquants ; les auteurs ont conclu que la prise de bêtabloquants hautement liposolubles était associée à la survenue de symptômes dépressifs chez le sujet âgé.

L'étude POISE comparative, métoprolol versus placebo, randomisée, a été réalisée chez 8 351 patients présentant ou à risque d'athérosclérose devant bénéficier d'une intervention chirurgicale non cardiaque.

Cette étude a évalué l'efficacité des traitements sur un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les IDM non fatals et les arrêts cardiaques non fatals (critère principal) :

- Une réduction significative du nombre d'événements constituant le critère principal combiné a été observée avec le métoprolol par rapport au placebo : 244 événements [5,8%] versus 290 [6,9%], $p = 0,0399$.
- De même une réduction significative du nombre d'IDM non fatals (critère secondaire) a été observée dans le groupe métoprolol par rapport au placebo : 152 [3,6%] vs 215 [5,1%], $p = 0,0008$; alors que le nombre de décès d'origine cardiovasculaire n'a pas été significativement réduit : 75 (1,8%) vs 58 (1,4%), NS.
- *A contrario*, le nombre de décès d'origine toutes causes (critère secondaire) a été significativement augmenté avec le métoprolol : 129 [3,1%] vs 97 [2,3%], $p = 0,0317$; de même que le nombre d'AVC : 41 [1,0%] vs 19 [0,5%], $p = 0,0053$.

Compte tenu des résultats de cette étude, les mises en gardes suivantes ont été ajoutées au RCP le 13/02/20112 : « *L'initiation en période péri-opératoire de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée. En effet, une augmentation du risque de bradycardies, d'hypotension et d'accident vasculaire incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire a été observée dans des essais thérapeutiques* ». De même, une mention a été ajoutée dans le paragraphe effets indésirables « *Exceptionnellement : accidents vasculaires cérébraux* ».

Des différences entre les RCP des trois spécialités à base de métoprolol disponibles sur le marché (LOPRESSOR, SELOKEN et SELOZOK), ont été identifiées. Elles concernent notamment le paragraphe « mises en garde et précautions d'emploi » sur la base des résultats de l'étude POISE ; une harmonisation doit être initiée par l'ANSM.

Une analyse de la littérature a également mis en évidence des données complémentaires :

- une étude d'observance dans l'angor stable (Kardas 2007⁴),
- deux méta-analyses dans l'hypertension artérielle :
 - o une revue Cochrane 2009⁵ qui a conclu que les diurétiques et les bêtabloquants ont une efficacité moindre sur la mortalité et les maladies coronariennes que les autres antihypertenseurs en prévention primaire,

¹ Devereaux et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008 May 31;1839-47.

² Love JN et al. Lack of toxicity from pediatric betablocker exposures. Human and experimental Toxicology 2006;25:341-6.

³ Luijendijk HJ et al. Beta-blockers ant risk of incident depression in the elderly. J Clin Psychopharmacol 2011 ; 31:45-50.

⁴ Kardas P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol : a randomized controlled trial. Vascular Health and Risk Management 2007;3(2):235-242

⁵ Wright JM First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Review 2009

- la méta-analyse de Kahn 2006⁶ (6 études contrôlées versus placebo) qui a conclu que les bêtabloquants réduisaient significativement un critère combiné (IDM, décès cardiovasculaires, AVC) par rapport au placebo mais leur effet sur les IDM et les décès n'est pas significatif chez les patients de plus de 60 ans..
- Une étude dans les troubles du rythme (Nergårdh 2007⁷) qui confirme l'efficacité du métoprolol en termes de maintien du rythme sinusal.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} mars 2007 au 29 février 2012 permet d'estimer l'exposition des patients au métoprolol à 57,1 millions patients-années. Au total, au cours de cette période, 1 632 événements indésirables ont été notifiés avec le tartrate de métoprolol (SELOKEN) dont 1208 graves (668 non listés). Les systèmes organes classes ayant signalé le plus grand nombre d'événements indésirables graves et inattendus sont les suivants :

- troubles du métabolisme et de la nutrition (n=28), dont les plus fréquents sont hyperkaliémie (11), hypoglycémie (2),
- affections psychiatriques (n=102) : suicide (77), tentative de suicide (9),
- affections du système nerveux (n=48) : convulsion (2),
- affections rénales et des voies urinaires (n=23) : insuffisance rénale aiguë(16), atteinte de la fonction rénale.

Enfin, 19 décès ont été observés au cours de cette période.

Des modifications du RCP ont été validées par l'ANSM par des rectificatifs en date du 06/01/2009 et du 13/02/2012 ; elles concernent les paragraphes : « Surdosage » et « Mises en gardes et précautions d'emploi » avec l'ajout de la mention sur l'initiation en période péri-opératoire (cf. chapitre 04.1).

L'analyse de ces données n'a pas modifié le profil de tolérance de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012) SELOKEN a fait l'objet de 295 000 prescriptions (133 000 prescriptions de SELOKEN LP 200 mg et 162 000 prescriptions de SELOKEN 100 mg).

SELOKEN LP 200 mg est majoritairement prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle (69,9 à 71% des prescriptions en fonction de la présentation), la migraine (3,6 à 11,6% des prescriptions) et les cardiopathies ischémiques (8,6% des prescriptions).

SELOKEN 100 mg est majoritairement prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle (35,4% des prescriptions), les cardiopathies ischémiques (17% des prescriptions) et la migraine (4,6 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{8,9}, l'angor^{10,11}, les troubles du rythme^{12,13}, l'infarctus du myocarde^{14,15} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en

⁶ Khan N Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006 ;174(12):1737-1742

⁷ Nergårdh AK. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. European Heart Journal 2007;28:1351-7

⁸ 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.

⁹ 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

compte. Toutefois, depuis le précédent avis de la Commission, la place des bêtabloquants en instauration de traitement de l'hypertension artérielle, en prévention primaire est discutée^{16,17,18}

Au total, ces données ne donnent à l'heure actuelle pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (10 octobre 2007).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations 10 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 immédiatement ou par suite de complications.

SELOKEN 100 mg et LP 200 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 SELOKEN 100 et 200 mg **reste important** dans cette indication.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort

L'angor chronique stable constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

SELOKEN 100 mg et LP 200 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 SELOKEN 100 et 200 mg **reste important** dans cette indication.

Traitement au long cours après infarctus du myocarde (SELOKEN 100 mg uniquement)

Le post-infarctus du myocarde est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

SELOKEN 100 mg est un traitement de deuxième intention utilisés en relais de la forme injectable.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

¹⁰ "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.

¹¹ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina: FULL guideline (July 2011). NICE Guidance, site internet consulté le 14 mai 2012.

¹² ACC/AHA/ESC 2006 "Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" Circulation.2006;114:e385-e484.

¹³ NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35-38.

¹⁴ ESC Guidelines "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation" European Heart Journal 2008;29:2909-45.

¹⁵ ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

¹⁶ NHFA. Guide to management of hypertension 2008: Assessing and managing raised blood pressure in adults. Updated December 2010.

¹⁷ Krause T, Lovibond K, Mark Caulfield et al. "Management of hypertension: summary of NICE guidance". BMJ 2011; 343:d4891.

¹⁸ 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.

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 SELOKEN 100 mg **reste important** dans cette indication.

Traitements de certains troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire (SELOKEN 100 mg uniquement)

Les troubles du rythme peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

SELOKEN 100 mg 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 des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par SELOKEN 100 mg **reste important** dans cette indication.

Manifestations fonctionnelles cardiaques: éréthisme cardiaque (SELOKEN 100 mg uniquement)

L'éréthisme cardiaque sur un cœur sain ne présente pas de caractère de gravité. Il se manifeste par des accélérations excessives du rythme cardiaque survenant pour des efforts ou des émotions peu importantes mais peut devenir gênant et nécessiter un traitement.

Dans ce contexte, SELOKEN 100 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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 SELOKEN 100 mg **reste important** dans cette indication.

Traitement de fond de la migraine (SELOKEN LP 200 mg uniquement)

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par une dégradation marquée de la qualité de vie.

SELOKEN 200 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 SELOKEN LP 200 mg **reste important** dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg et LP 200 mg reste important dans les indications respectives de leurs 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** : adaptés aux conditions de prescription.

Annexe

Paragraphe « surdosage » du RCP

Ancien libellé du RCP	Libellé proposé (en cours évaluation ANSM)
<p>En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'atropine 1 à 2 mg en bolus, - de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure, - puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg, ou soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min. <p>En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - glucagon sur la base de 0,3 mg/kg, - hospitalisation en soins intensifs, - isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée. 	<p>Les symptômes de surdosage peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.</p> <p>Le traitement général doit inclure :</p> <p>Une étroite surveillance, un traitement dans un service de soins intensifs, l'utilisation de lavages gastriques, de charbon actif et d'un laxatif pour empêcher l'absorption de tout médicament encore présent dans le tube digestif, et le recours à du plasma ou à des substituts de plasma pour traiter l'hypotension et le choc.</p> <p>En cas de bradycardie excessive, on aura recours à 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse et/ou un stimulateur cardiaque. Si nécessaire, on peut ensuite avoir recours à une injection en bolus de 10 mg de glucagon par voie intraveineuse.</p> <p>Si nécessaire, cette injection de glucagon peut être répétée ou suivie d'une perfusion intraveineuse de glucagon de 1-10 mg/heure en fonction de la réponse. S'il n'y a pas de réponse au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, un stimulant des récepteurs bêta adrénergiques tel que la dobutamine 2,5 à 10 microgrammes / kg / minute en perfusion intraveineuse peut être administré.</p> <p>La dobutamine, en raison de ses effets inotropes positifs peut également être utilisée pour traiter l'hypotension et l'insuffisance cardiaque aiguë. Il est probable que les doses ci-dessus soient insuffisantes pour inverser les effets cardiaques dus au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques en cas de surdosage important. La dose de dobutamine devra donc être augmentée si nécessaire pour atteindre la réponse attendue en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>L'administration d'ions calcium peut aussi être envisagée. Le bronchospasme est habituellement réversible par les bronchodilatateurs.</p>