

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 novembre 2012

### SELOZOK LP 23,75 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 28, code CIP : 358 467-4

### SELOZOK LP 95 mg, comprimé

Boîte de 28, code CIP : 331 084-7

### SELOZOK LP 190 mg, comprimé

Boîte de 28, code CIP : 331 089-9

Laboratoire ASTRA ZENECA

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                        | Métoprolol (succinate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Code ATC (année)           | C07AB02 (Bêtabloquant sélectif)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Motif de l'examen          | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Liste concernée            | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Indication(s) concernée(s) | <p>« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection <math>\leq 40</math> %) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et le plus souvent, des digitaliques.</p> <p>Dans l'étude MERIT-HF menée chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, le succinate de métoprolol a permis de réduire la mortalité à un an de 34%, IC95% [19%-47%] »</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM (procédure)                                                  | <u>Dates initiales (procédures nationales) :</u><br>SELOZOK LP 23,75 mg : 15/04/2002<br>SELOZOK LP 95 et 190 mg : 22/06/1988,                                                                                                                |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.<br>Médicaments soumis à prescription initiale par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque. |
| Classement ATC                                                   | 2012<br>C                    Système cardiovasculaire<br>C07                Bêtabloquants<br>C07A              Bêtabloquants<br>C07AB            Bêtabloquants sélectifs<br>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) dans le cadre de leur demande de renouvellement d'inscription.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection  $\leq 40$  %) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et le plus souvent, des digitaliques.

Dans l'étude MERIT-HF menée chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, le succinate de métoprolol a permis de réduire la mortalité à un an de 34%, IC95% [19%-47%]. »

### 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)<sup>1</sup>, décrite ci-dessous,
- l'étude Love<sup>2</sup>, qui a étudié le risque de toxicité chez l'enfant en cas d'ingestion involontaire (qui ne sera pas détaillée),
- l'étude ROTTERDAM (Luijendik<sup>3</sup>), qui a évalué la survenue d'épisodes de dépression chez les sujets âgés 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.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> 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, 3 132 événements indésirables ont été notifiés avec le succinate de métoprolol (SELOZOK) dont 1358 graves (824 non listés).

<sup>1</sup> 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.

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

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

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=43), dont les plus fréquents sont hyperkaliémie (6), hypokaliémie (4), hypoglycémie (5),
- affections psychiatriques (n=29) : suicide (5) tentative de suicide (7), idée suicidaire (4),
- affections du système nerveux (n=82) : convulsion (6), AVC (16),
- affections de la peau et du tissu cutané (n=19) : toxidermie nécrosante (4), syndrome de Stevens-Johnson (3).

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

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 été 2012), SELOZOK a fait l'objet de 7 860 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance cardiaque<sup>4</sup> et ses 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).

## 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 5 décembre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

L'insuffisance cardiaque chronique stable est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention en association aux traitements conventionnels (notamment diurétiques et digitaliques).

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SELOZOK reste important dans l'indication de l'AMM.**

---

<sup>4</sup> 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.

## 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 l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé** : 65 %

► **Conditionnements** : adaptés aux conditions de prescription.