

AVIS DE LA COMMISSION

26 juin 2002

SELOZOK LP 23,75 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
Boîte de 14, Boîte de 28, Boîte de 50,
SELOZOK LP 95 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
Boîte de 28, Boîte de 50.
SELOZOK LP 190 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
Boîte de 28, Boîte de 50.

Laboratoires ASTRAZENECA

Succinate de metoprolol

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.

Date de l'AMM (procédure nationale) : 15 avril 2002

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale (conditionnements de 14 et 28 comprimés uniquement) et Agrément aux Collectivités (tous les conditionnements).

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Succinate de métoprolol

1.2. Originalité

SELOZOK LP se présente sous la forme de comprimé à libération prolongée ce qui permet une administration quotidienne.

1.3. Indication

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

1.4. Posologie

L'initiation du traitement doit être instaurée en consultation, afin d'exercer une surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures.

Au cours des deux premières semaines, la posologie initiale recommandée est d'un comprimé de SELOZOK 23,75 mg par jour (dose de départ pour les patients de la classe II de la NYHA). Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, il est préconisé d'initier le traitement par un demi comprimé à 23,75 mg par jour au cours de la première semaine, puis d'augmenter à un comprimé à 23,75 mg en cas de bonne tolérance.

Si le médicament est bien toléré, la posologie sera par la suite doublée toutes les deux semaines (après évaluation de la tolérance du palier précédent), jusqu'à une dose cible maximale de 190 mg en une prise par jour (ou la plus forte dose tolérée).

La posologie maximale recommandée est de 190 mg une fois par jour.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance au médicament, il est recommandé de diminuer la dose de metoprolol voire d'arrêter immédiatement le traitement si nécessaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C :	système cardiovasculaire
C07 :	bêta-bloquants
C07A :	bêta-bloquants
C07AB :	bêta-bloquants sélectifs
C07AB02	metoprolol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les bêta-bloquants ayant démontré une réduction de la mortalité chez des sujets ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère. Ils sont prescrits en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un diurétique et le plus souvent un digitalique.

- bisoprolol (CARDENSIEL, CARDIOCOR) indiqué dans le «traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection de moins de 35% fondée sur l'échocardiographie) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement des digitaliques».

- carvedilol (KREDEX) indiqué dans le «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection $\geq$ 35%), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- Le premier en nombre de journées de traitement :
bisoprolol (CARDENSIEL)
- Les plus économiques en coût de traitement :
bisoprolol (CARDENSIEL et CARDIOCOR)
- Les derniers inscrits :
bisoprolol (CARDENSIEL et CARDIOCOR)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude MERIT-HF (Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure).

Méthodologie :

- étude multicentrique
- 3 991 patients âgés de 40 à 80 ans (âge moyen 64 ans) ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (stade II à IV selon la classification de la NYHA) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche **FE 40%** depuis au moins 3 mois et recevant un traitement à base de diurétique et d'IEC.

	METOPROLOL	PLACEBO
Effectifs	1 990	2 001
Classification NYHA des patients		
- II	811 (41%)	825 (41%)
- III	1 110 (56%)	1 100 (55%)
- IV	69 (3%)	76 (4%)
Traitements associés		
- Diurétiques	1 804 (91%)	1 801 (90%)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	1 773 (89%)	1 798 (90%)
- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AA)	133 (7%)	129 (6%)
- IEC ou AA	1 897 (95%)	1 922 (96%)
- Digitaliques	1 258 (63%)	1 281 (64%)
- Aspirine	908 (46%)	920 (46%)
- Hypolipémiants	507 (25%)	541 (27%)

*Les résultats sont exprimés en effectif suivi du pourcentage correspondant.

- la posologie initiale de métoprolol : 12,5 mg ou 25 mg une fois par jour (12,5 mg est la dose initiale recommandée pour les patients au stade III ou IV). La posologie est ensuite doublée en respectant des paliers successifs de 2 semaines en fonction de la tolérance.
- durée prévue de l'étude : 2 à 4 ans sur la base d'un recrutement moyen de 1 600 patients sur 14 mois. Arrêt prématuré de l'étude après 1 an compte tenu des résultats favorables observés dans le groupe métoprolol lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole.

Critères de jugement :

- critère principal : mortalité toutes causes
- critères secondaires : mortalité cardio-vasculaire, nombre de morts subites, mortalité par aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Résultats :

- On dispose de données pour 3 980 patients.
- Le suivi moyen est de 1 année.
- Aucun patient n'a été perdu de vue.

	METOPROLOL	PLACEBO
Effectifs	1 990	2 001
Dose moyenne administrée	159 mg	179 mg
Décès	145 (7,2 %)	217 (11 %)
- Réduction de la mortalité totale	34%(19% - 47%)	
Décès cardio-vasculaire	128 (6,4 %)	203 (10,1 %)
- Réduction	38 %	
Nombre de morts subites	79 (4 %)	132 (6,6%)
- Réduction	41 %	
Décès par aggravation de l'insuffisance cardiaque	30 (1,5 %)	58 (2,9 %)
- Réduction	49%	
Arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables	196 (10%)	234 (12 %)

3.2. Conclusion

L'administration du métoprolol (SELOZOK LP) chez les patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, stable permet d'éviter 1 décès pour 27 patients traités pendant 1 année.

SELOZOK LP permet une diminution de 41 % des morts subites associée à une réduction de 49 % des décès par aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Néanmoins les patients inclus dans cette étude sont à un stade peu évolué d'insuffisance cardiaque ; seuls 4% sont en insuffisance cardiaque sévère mais sans signes d'hypoperfusion ou d'œdème pulmonaire.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque chronique engage le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par **SELOZOK LP 23,75 mg**, **SELOZOK LP 95 mg** et **SELOZOK LP 190 mg** est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SELOZOK LP entraîne une réduction de la mortalité à 1 an chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère ; cette réduction est comparable à celle observée avec d'autres bêta-bloquant (bisoprolol et carvédilol). Néanmoins, dans l'étude MERIT-HF, le nombre de patients avec une insuffisance cardiaque sévère est limité.

La tolérance est comparable à celle observée avec les autres bêta-bloquants ayant ces indications.

SELOZOK LP ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au bisoprolol ou au carvedilol.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire (fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%) associe la prescription d'un diurétique de l'anse, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ainsi qu'un digitalique dans la majorité des cas. La prescription d'un bêta-bloquant (bisoprolol, carvédilol ou métoprolol) peut être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque « stable ». Elle permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité.

Pour les patients des stades III et IV selon la classification de la NYHA : l'addition de spironolactone à faibles doses (de 25 à 50 mg/j) conduit à une réduction de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire ainsi que du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ; les patients doivent présenter une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l une créatininémie inférieure à 220 µmol/l.

4.4. Population cible

Les malades relevant de SELOZOK LP sont ceux ayant une insuffisance cardiaque stable, modérée à sévère (formes très évoluées exclues).

On estime actuellement en France à 500 000 le nombre de personnes atteintes d'insuffisance cardiaque.

De l'ordre de 10 % d'entre elles sont asymptomatiques.

Environ 10% sont « instables » ou à un stade très évolué.

La population cible est de l'ordre de 400 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (conditionnements de 14 et 28 comprimés uniquement) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (tous les conditionnements).

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements proposés sont adaptés.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %