

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 novembre 2012

LOPRESSOR 100 mg, comprimé pelliculé sécable

B/ 30 (CIP : 322 504 7)

B/ 90 (CIP : 373 935 5)

LOPRESSOR LP 200 mg, comprimé sécable à libération prolongée

B/ 30 (CIP : 323 037 3)

B/ 90 (CIP : 373 936 1)

Laboratoire DAIICHI SANKYO France SAS

DCI	Métoprolol (tartrate)
Code ATC (2011)	C07AB02 (Bêtabloquant sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Hypertension artérielle. - Prophylaxie des crises d'angor d'effort. LOPRESSOR 100 mg 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: éréthisme cardiaque.» LOPRESSOR LP 200 mg seulement : « Traitement de fond de la migraine.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Dates initiales (procédures nationales) :</u> LOPRESSOR 100 mg : 26/02/1979, LOPRESSOR LP 200 mg : 20/08/1979.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2011 C C07 C07A C07AB C07AB02	Système cardiovasculaire Bêtabloquants Bêtabloquants Bêtabloquants sélectifs Métoprolol

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 21 décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques¹

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

LOPRESSOR 100 mg 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: éréthisme cardiaque.»

LOPRESSOR LP 200 mg seulement :

Traitement de fond de la migraine.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

¹ Une demande de modification du RCP contenant notamment la suppression de l'indication « Infarctus du myocarde en phase aiguë: en relais du métoprolol injectable » pour les deux dosages de LOPRESSOR a été déposée à l'ANSM en 04/2012 et est en cours de validation.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques :

- une étude d'observance dans l'angor stable (Kardas 2007²),
- deux méta-analyses dans l'hypertension artérielle.
 - o une revue Cochrane 2009³ qui a conclu que les diurétiques et les bêtabloquants ont une efficacité moindre sur la mortalité et les maladies coronariennes que les autres antihypertenseurs,
 - o la méta-analyse de Khan 2006⁴ qui confirme que les bêtabloquants sont associés à un taux plus élevé d'AVC chez les patients de plus de 60 ans.
- Une étude dans les troubles du rythme (Nergårdh 2007⁵) qui confirme l'efficacité du métoprolol en termes de maintien du rythme sinusal.

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

- l'étude POISE (Devereaux)⁶, décrite ci-dessous,
- l'étude ROTTERDAM (Luijendijk⁷), 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%], $p = 0,0053$.

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.

² 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

³ Wright JM First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Review* 2009;3:CD001841

⁴ Khan N Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006 ;174(12):1737-1742

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ Luijendijk HJ et al. Beta-blockers ant risk of incident depression in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2011 ; 31:45-50.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

L'analyse du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 1^{er} mai 2006 au 28 février 2009, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 1,59 millions années-patients. Au total, au cours de cette période, 498 cas de pharmacovigilance correspondant à 1800 événements indésirables ont été notifiés dont 838 graves non listés dont 20 cas fatals. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- affections cardiaques (129) : les événements plus fréquents ont été des bradycardies (8), des infarctus du myocarde (12), des arythmies ventriculaires (7), et des arrêts cardiaques (5),
- affections du système nerveux (74) : les événements plus fréquents ont été amnésie (6), perte de conscience (6) et syncope (5).

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

Par ailleurs, une demande de modification du RCP, déposée en avril 2012 à l'ANSM, est actuellement en cours d'évaluation. Cette demande tient compte des informations du dernier CDS (Core Data Sheet) de novembre 2011 avec notamment l'implémentation de la rubrique « effets indésirables » en reprenant la classification par organe et l'ajout de l'expérience post-commercialisation dans cette rubrique (ajout des états confusionnels, de l'augmentation des triglycérides et de la diminution du HDL).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012) LOPRESSOR a fait l'objet de 157 000 prescriptions (107 000 prescriptions de LOPRESSOR LP 200 mg et 50 000 prescriptions de LOPRESSOR 100 mg).

LOPRESSOR LP 200 mg est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (70% des prescriptions) et les fibrillations auriculaires (13%).

Le faible nombre de prescriptions de LOPRESSOR 100 mg ne permet pas l'analyse qualitative des données.

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 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}.

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, 2012;33:1635-1701

¹⁰ "The task force on the 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.

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 (31 mai 2006).

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 31 mai 2006 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.

LOPRESSOR 100 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 LOPRESSOR 100 et LP 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.

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

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

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

LOPRESSOR 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.

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

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

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

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

Manifestations fonctionnelles cardiaques: éréthisme cardiaque (LOPRESSOR 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 peu devenir gênant et nécessiter un traitement.

Dans ce contexte, LOPRESSOR 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 LOPRESSOR 100 mg **reste important** dans cette indication.

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

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

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LOPRESSOR 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.