

## Fiche de synthèse

### **Evaluation de la demande d'extension d'indication du nébivolol dans l'insuffisance cardiaque (étude SENIORS)**

- **TEMERIT 5 mg**, comprimé [NL21526]
- **HYPOLOC 5 mg**, comprimé [NL21527]
- **NEBILOX 5 mg**, comprimé [NL27854]
- **COPTIN 5 mg**, comprimé [NL27855]

#### **Présentation de la demande**

Agissant pour le compte de la société MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS Luxembourg SA, les laboratoires MENARINI ont déposé une demande d'extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque sur la base de l'étude SENIORS pour leurs spécialités à base de nébivolol, dans l'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque stable légère, modérée et sévère en association aux traitements conventionnels (par exemple diurétiques, digoxine, inhibiteurs de enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), à la posologie initiale de 1,25 mg par jour.

Cette demande a été faite par le biais d'une variation de type II, ces dossiers étant gérés selon une procédure de reconnaissance mutuelle avec la Hollande en tant que pays rapporteur (RMS).

La procédure a débuté le 15 mars 2005 et s'est finalisée favorablement le 21 septembre 2005.

La première indication du nébivolol est le traitement de l'hypertension artérielle essentielle à la posologie d'un comprimé par jour (5 mg).

#### **Introduction**

Les bêta-bloquants font partie des médicaments essentiels du traitement de l'insuffisance cardiaque **chronique stable**. Pour rappel, à l'heure actuelle, 3 bêta-bloquants ont l'indication insuffisance cardiaque : le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol. Leur efficacité a été démontrée dans des essais prenant pour critère de jugement principal la mortalité globale. Les essais avec le bisoprolol et le métoprolol ont été réalisés dans l'insuffisance cardiaque de classe II et III NYHA. L'essai COPERNICUS mené avec le carvedilol a été réalisé dans les insuffisances cardiaques plus sévères. La moyenne d'âge des patients inclus dans ces essais était relativement basse (61 ans). Ces différentes études ont inclus exclusivement des patients ayant une dysfonction systolique du VG attestée par des fractions d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieures à 35%. Or, plus les patients sont âgés, plus la probabilité qu'ils aient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale ou sub-normale est importante.

La demande actuelle d'extension d'indication pour le nébivolol dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec ou sans dysfonction ventriculaire gauche en plus des traitements standards repose sur l'étude SENIORS réalisée contre placebo après titration du nébivolol à partir de la dose de 1,25 mg pour atteindre la dose cible (maximale recommandée) de 10 mg par jour.

## **1<sup>ère</sup> phase de l'évaluation**

Ce dossier a été présenté pour évaluation au groupe Cardiologie 51 du 19 mai 2005.

L'étude SENIORS a été considérée comme particulièrement intéressante car elle cible une population pas encore étudiée de sujets plus âgés par rapport aux autres études conduites avec le carvedilol, le métoprolol et le bisoprolol et elle inclut des patients avec une insuffisance cardiaque sans discernement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Toutefois, bien que le schéma de l'étude soit intéressant, les résultats (inférieurs à ceux escomptés) ont été considérés comme décevants mais pouvant être considérés comme acceptables étant donné la particularité de la population étudiée. Toutefois, le groupe a considéré que le schéma posologique revendiqué (titration à partir de 2,5 mg et non pas 1,25 mg comme dans l'étude SENIORS) n'était pas acceptable et devait constituer une objection majeure (OM) à ce stade du dossier.

**D'autres points** ont également été soulevés par le groupe sur le RCP proposé :

- comme le souligne le rapporteur, l'indication (rubrique 4.1 du RCP) devrait se limiter i) à « l'insuffisance cardiaque stable d'intensité légère à modérée » car seuls 2% des patients appartenaient à la classe IV de la classification NYHA ; ii) aux patients âgés de plus de 70 ans.
- Il devrait être spécifié à la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques que 80 % des patients avaient une FEVG < 45%. En effet, l'inclusion de patients ayant une fonction systolique conservée (FEVG  $\geq$  45% ou 50% selon les sociétés européennes et américaines de cardiologie) étant très limitée, le nébivolol ne peut pas être présenté comme un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque diastolique.

Enfin, le groupe a fait remarquer que les trois autres bêta-bloquants ayant l'indication insuffisance cardiaque font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché spécifique avec un nom de spécialité différent par rapport à celui octroyé pour les autres indications de ces mêmes bêta-bloquants. Cette individualisation est motivée par des conditions de prescription et de délivrance particulières dans l'indication insuffisance cardiaque justifiées par la nécessité d'une surveillance étroite lors de l'initiation du traitement en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Il est à noter que la plupart des autres pays concernés avaient les mêmes objections que la France notamment concernant la dose initiale de 1,25 mg par jour et le libellé de l'indication. Toutefois, la France était le seul pays à revendiquer une AMM spécifique pour cette indication.

## **2<sup>ème</sup> phase de l'évaluation**

Pour des raisons de respect du calendrier européen, la fin de l'instruction de ce dossier n'a pas pu être présentée en groupe Cardiologie. Aussi, les réponses de la France suite aux avis des différents experts ont été validées par le président et les vice-présidents du groupe Cardiologie et la Direction de l'évaluation (DEMEB).

En réponse à l'objection majeure des CMSs (pays concernés par cette procédure) concernant la dose initiale de 1,25 mg par jour, la firme a proposé de demander en parallèle de cette procédure, une variation de type II afin d'introduire une seconde barre de sécabilité, permettant ainsi de lever l'objection majeure. La France a cependant souligné que l'utilisation de quarts de comprimés par des sujets âgés risquait d'engendrer des difficultés de manipulation pour ces patients.

D'autre part, pour des raisons réglementaires au sein de l'Union européenne, la firme et le RMS (pays rapporteur pour cette procédure) n'ont pas proposé d'AMM spécifique pour cette indication. La France a accepté que les deux indications figurent dans le même RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) à condition que des mises en garde adéquates sur les risques lors de l'initiation du traitement ainsi que des recommandations de surveillance soient clairement mentionnées dans le RCP au sein des rubriques 4.2 et 4.4.

### **Fin de la procédure**

Au total, suite aux commentaires de la France et des autres pays concernés :

- Le libellé d'indication retenu est le suivant « traitement de l'insuffisance cardiaque stable légère à modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus ».
- La posologie initiale qui a été retenue est de 1,25 mg par jour.
- Des mises en garde et recommandations d'utilisation ont été rajoutées au niveau des rubriques 4.2 et 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le résumé de l'étude SENIORS au niveau de la rubrique 5.1 du RCP a été revu pour faire apparaître la notion que 80 % des patients avaient une FEVG < 45%.

Ainsi, la procédure s'est finalisée positivement le 21 septembre 2005, la firme s'engageant à déposer une demande d'extension de gamme pour un comprimé dosé à 1,25 mg afin de faciliter l'utilisation de cette faible dose par les sujets âgés.