

TEMERIT 5 mg, comprimé sécable
HYPOLOC 5 mg, comprimé sécable
NEBILOX 5 mg, comprimé sécable
COPTIN 5 mg, comprimé sécable

**Rapport public d'évaluation
mai 2006**

INTRODUCTION

Le 21 Août 1996, des Autorisations de Mise sur le Marché ont été octroyées au laboratoire MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS Luxembourg S.A. pour les spécialités TEMERIT 5 mg, comprimé sécable et HYPOLOC 5 mg, comprimé sécable, et le 11 juin 2003 pour les spécialités NEBILOX 5 mg, comprimé sécable et COPTIN 5 mg, comprimé sécable, dans l'indication «Traitement de l'hypertension artérielle essentielle ». Le principe actif de ces spécialités est le nébivolol, un racémique de deux énantiomères, le SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et le RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Son activité antagoniste sélective et compétitive des récepteurs bêta 1, est attribuée au SRRR-nébivolol. D'autre part, le nébivolol possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

Le 15/05/2006, sur la base des résultats de l'étude SENIORS, une extension d'indication a été octroyée dans le « traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez les patients âgés de 70 ans ou plus ».

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Afin de permettre une dose initiale de 1,25 mg par jour, la firme a déposé en parallèle de la demande d'extension d'indication, une demande de modification de la forme pharmaceutique existante pour introduire une seconde barre de sécabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du nébivolol.

3. DONNEES CLINIQUES

3.1 RECHERCHE DE DOSE

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude SENIORS, une étude contrôlée contre placebo au cours de laquelle le nébivolol a été administré en addition aux traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque chronique, avec une phase d'adaptation progressive de la posologie individuelle du nébivolol à partir de la dose de 1,25 mg pour atteindre la dose d'entretien cible (maximale recommandée) de 10 mg par jour. Aucune étude dose/effet n'a été réalisée spécifiquement dans la population de patients âgés concernée par l'étude SENIORS.

3.2 EFFICACITE

L'étude SENIORS est une étude de morbi-mortalité, contrôlée versus placebo, réalisée chez 2128 patients âgés ≥ 70 ans (âge moyen : 76 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable (la majorité des patients était en classe II (56,4%) et III (38,7%) de la classification NYHA ; seulement 2% présentaient une insuffisance cardiaque de classe IV de la classification NYHA), avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne 36% ; FEVG médiane 33% ; FEVG $\leq 45\%$ chez 81% des patients, et FEVG $> 45\%$ chez 19% des patients) et suivis pendant une durée moyenne de 20 mois.

Le critère principal de jugement d'efficacité était un critère combiné associant mortalité globale et hospitalisation pour raisons cardiovasculaires. Parmi les critères secondaires d'efficacité on retrouve la mortalité globale qui était le critère principal d'efficacité retenu dans les études conduites avec les autres bêta-bloquants tels que le carvedilol (US Carvédilol et COPERNICUS), le bisoprolol (CIBIS II) et le métoprolol (MERIT-HF).

Par rapport au placebo, le nébivolol a réduit le critère principal d'efficacité « mortalité globale et hospitalisation pour raisons cardiovasculaires » de 4,2% en valeur absolue (35.3% versus 31.1%, respectivement pour le nébivolol et le placebo) ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 14% (HR = 0.86, 95% CI [0.74 ; 0.99], p=0.039). Cette réduction du risque a été observée 6 mois après l'initiation du traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). Il n'a pas été mis en évidence d'influence de l'âge, du sexe ou de la FEVG sur l'effet du traitement. Cependant, le faible nombre de patients inclus ayant une FEVG $> 45\%$ empêche de conclure à une efficacité démontrée du nébivolol chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche conservée .

Les différences entre les deux traitements sur chacun des éléments du critère principal combiné sont de même amplitude que celle observée pour le critère principal, sans toutefois atteindre le seuil de significativité. Seul le critère secondaire combiné « mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour raisons cardiovasculaires » a été réduit de manière statistiquement significative (HR = 0.81, 95% CI [0.72 ; 0.98], p=0.027).

3.3 TOLERANCE

Le profil de tolérance dans l'étude SENIORS ne diffère pas de ce qui est attendu avec les bêta-bloquants dans cette indication. La bradycardie et les étourdissements représentent les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous nébivolol (bradycardie : nébivolol 11%, placebo 2% ; étourdissements : nébivolol 11% et placebo 7%).

D'autre part, parmi les événements indésirables ayant une relation avec le traitement « au moins possible » on note : aggravation de l'insuffisance cardiaque (nébivolol 5,8%, placebo 5,2%); hypotension orthostatique (nébivolol 2,1%, placebo 1,0%); intolérance au traitement (nébivolol 1,6%, placebo 0,8%) ; bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (nébivolol 1,4%, placebo 0,9%) ; œdèmes des membres inférieurs (nébivolol 1,0%, placebo 0,2%). Ces événements indésirables sont attendus pour les bêta-bloquants dans cette indication.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier, le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme favorable pour cette extension d'indication sur la base :

- d'une efficacité, moindre que celle démontrée avec d'autres bêta-bloquants dans des populations plus jeunes, mais démontrée par l'étude SENIORS dans une population

- particulière de sujets âgés de plus de 70 ans pas encore étudiée avec les autres bêta-bloquants,
- d'un profil de sécurité acceptable.

CONCLUSION

Le nébivolol est désormais indiqué dans le « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus », la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprenant les données de l'étude SENIORS.

Pour des raisons réglementaires au sein de l'Union européenne, la France a accepté que les deux indications du nébivolol 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.

Enfin, la firme s'est engagée à déposer une demande d'extension de gamme pour un nouveau comprimé dosé à 1,25 mg afin d'en faciliter la prise par les sujets âgés.