



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

NÉBIVOLOL

(Bystolic – Forest Laboratories Canada Inc.)

Indication : hypertension essentielle légère ou modérée

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le nébivolol sur la liste des médicaments assurés au prix indiqué par le fabricant.

Motifs de la recommandation :

1. Les données probantes concernant le nébivolol ne démontrent pas qu'il est plus efficace ou plus sûr que des médicaments moins coûteux indiqués dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.
2. Au prix indiqué dans la présentation (1,20 \$ par jour), le nébivolol coûte plus cher que d'autres bêtabloquants couverts par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'hypertension essentielle; en fait, il revient de 71 \$ à 403 \$ plus chers par an.

À souligner :

Le Comité, qui a examiné les données probantes cliniques sur le médicament, estime qu'une réduction du prix hausserait la probabilité d'une recommandation d'inscription sans réserve ou avec conditions sur la liste des médicaments assurés.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du nébivolol dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée. Le médicament peut être utilisé seul ou de façon concomitante avec un diurétique thiazidique. Il est offert en comprimés de 2,5 mg, de 5 mg, de 10 mg et de 20 mg. La posologie initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour; la dose peut être augmentée à des intervalles de deux semaines jusqu'à concurrence de 20 mg une fois par jour tant que la pression artérielle n'a pas baissé suffisamment.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant le nébivolol, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations du groupe de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'hypertension est le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et un facteur de risque majeur de cardiopathie. Grâce au diagnostic précis et au traitement approprié, il est possible de réduire considérablement le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde.
- La question de l'observance du traitement médicamenteux en préoccupe plus d'un, et l'inobservance compromet grandement la maîtrise de l'hypertension et la diminution du risque de maladie cardiovasculaire.

Essais cliniques

L'examen méthodique couvre quatre ECR contre placebo et à double insu, et cinq ECR comparatifs avec bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Trois des ECR à témoin placebo évaluent l'efficacité et l'innocuité du nébivolol à des doses allant de 1,25 mg à 40 mg une fois par jour par comparaison avec le placebo (NEB-202, N = 301; NEB-302, N = 913; NEB-305, N = 811). L'autre, NEB-CAN-3 (N = 240), est un essai comportant 12 groupes (plan expérimental factoriel 3 x 4) qui compare le nébivolol seul (1 mg, 5 mg et 10 mg), l'hydrochlorothiazide seul (12,5 mg et 25 mg), la bithérapie associant le nébivolol et l'hydrochlorothiazide, et le placebo.

Trois essais cliniques employant les bêtabloquants comme témoins opposent le nébivolol à raison de 5 mg une fois par jour au métoprolol (Uhlir et coll., 1991, 100 mg deux fois par jour, N = 155; Celik et coll., 2006, 100 mg une fois par jour, N = 80; Kampus et coll., 2011, 50 mg à 100 mg une fois par jour, N = 80), et les deux autres essaient de comparer le nébivolol à la dose de 5 mg une fois par jour et l'aténolol (Grassi et coll., 2003, 100 mg une fois par jour, N = 225; Boydak et coll., 2005, 50 mg à 100 mg une fois par jour, N = 131).

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La variation de la pression diastolique de creux moyenne en position assise du début au terme de l'étude, en mesurant la pression diastolique au creux de la concentration du médicament (24 ± 2 heures après la dernière dose).
- La variation de la pression diastolique de pointe moyenne en position assise du début au terme de l'étude, en mesurant la pression diastolique au moment de la concentration de pointe du médicament (deux à trois heures après la prise du médicament).
- La variation de la pression systolique de pointe et de creux moyenne en position assise du début au terme de l'étude.
- Les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les quatre essais cliniques comparatifs avec placebo ont choisi la variation de la pression diastolique de creux moyenne en position assise comme principal critère de jugement de l'efficacité. Dans les essais cliniques comparatifs avec bêtabloquants, le principal critère d'évaluation était soit la variation de la pression en position assise (Uhlir et coll., 1991 et Grassi et coll., 2003), soit la fonction sexuelle (Boydak et coll., 2005), soit l'activation plaquettaire (Celik et coll., 2006), soit la fonction endothéliale (Kampus et coll., 2011).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résultats

S'en tenant à la posologie recommandée dans la monographie, le CCEM s'est attardé aux résultats ayant trait au nébivolol à une dose allant de 5 mg à 20 mg par jour.

Efficacité

- Dans trois essais cliniques à témoin placebo, le nébivolol employé seul, à toutes les doses évaluées, entraîne une amélioration statistiquement significative de la pression diastolique de creux en position assise par rapport au placebo. La différence moyenne selon les moindres carrés (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de cette valeur du début au terme de l'étude entre le nébivolol et le placebo va comme suit :
 - nébivolol 5 mg comparativement au placebo : -4,9 mm Hg (-8,1 à -1,6) dans l'essai NEB-202; -5,5 mm Hg (-7,7 à -3,4) dans l'essai NEB-302 et -3,2 mm Hg (-5,2 à 1,1) dans l'essai NEB-305;
 - nébivolol 10 mg comparativement au placebo : -6,1 mm Hg (-9,3 à -2,8) dans l'essai NEB-202; -6,3 mm Hg (-8,4 à -4,2) dans l'essai NEB-302 et -3,9 mm Hg (-5,9 à -1,8) dans l'essai NEB-305;
 - nébivolol 20 mg comparativement au placebo : -6,0 mm Hg (-9,3 à -2,8) dans l'essai NEB-202; -6,9 mm Hg (-9,0 à -4,7) dans l'essai NEB-302 et -4,5 mm Hg (-6,6 à -2,5) dans l'essai NEB-305.
- La différence moyenne selon les moindres carrés sur le plan de la variation de la pression diastolique de creux du début au terme de l'étude entre le nébivolol et le placebo va de -2,6 mm Hg (IC à 95 % de -8,4 à 3,3) à -8,1 mm Hg (IC à 95 % de -11,6 à -4,5) à la dose de 5 mg de nébivolol, de -3,1 mm Hg (IC à 95 % de -6,6 à 0,4) à -9,2 mm Hg (IC à 95 % de -12,8 à -5,7) à la dose de 10 mg de nébivolol et de -6,3 mm Hg (IC à 95 % de -9,8 à -2,8) à -8,6 mm Hg (IC à 95 % de -12,2 à -5,1) à la dose de 20 mg de nébivolol.
- Dans l'étude NEB-CAN-3, la bithérapie associant le nébivolol et l'hydrochlorothiazide entraîne une plus grande baisse de la pression diastolique et de la pression systolique que le placebo combiné avec l'hydrochlorothiazide; cependant, l'écart de réduction entre la bithérapie et le nébivolol seul à la même dose que dans la bithérapie fluctue, est assez faible en général, et la comparaison n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique.
- Un essai clinique à témoin bêtabloquant (Boydak et coll., 2005) rapporte une différence statistiquement significative de pression diastolique en position assise entre le nébivolol (5 mg à 10 mg) et l'aténolol (50 mg à 100 mg), le nébivolol faisant mieux que son opposant : -11,1 mm Hg contre -8,5 mm Hg, $P = 0,003$. Les autres essais cliniques comparant le nébivolol à un bêtabloquant ne détectent pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments sur le plan de la pression diastolique.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les patients traités par le nébivolol sont plus nombreux à éprouver un effet indésirable que les patients sous placebo. L'analyse des données réunies des essais NEB-202, NEB-302 et NEB-305, transmise par le fabricant, indique que la céphalée (7,1 % contre 5,9 %) et la fatigue (3,6 % contre 1,5 %) sont plus fréquentes avec le nébivolol qu'avec le placebo.
- Dans les essais cliniques comparatifs avec placebo, les effets indésirables graves sont rares.

- Dans ces essais cliniques, les abandons pour cause d'effets indésirables vont de 0 % à 2,0 % pour ce qui est du nébivolol à la dose de 5 mg, de 0 % à 4,2 % pour ce qui est du nébivolol à la dose de 10 mg, de 2,0 % à 4,2 % pour ce qui est du nébivolol à la dose de 20 mg et de 0 % à 5,3 % pour ce qui est du placebo.
- Dans les essais cliniques contre bêtabloquants, les données sur les effets indésirables, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables sont limitées.

Cout et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare, sous l'angle du coût du traitement (coût du médicament et coût des consultations médicales), le nébivolol et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension essentielle au Canada : bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants et inhibiteurs calciques. Les données probantes appuyant le bien-fondé d'une analyse de minimisation des coûts proviennent d'études comparant directement le nébivolol et le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), le nébivolol et le losartan (bloqueur des récepteurs de l'angiotensine), le nébivolol et l'amlodipine (inhibiteur calcique) et le nébivolol et des bêtabloquants. Au coût annuel de 483,90 \$ (2,5 mg à 20,0 mg par jour; 1,20 \$ par jour), le nébivolol est plus coûteux que tous les comparateurs, y compris les bêtabloquants, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les inhibiteurs calciques, dans une proportion allant de 30 \$ à 403 \$ de plus par an.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- Il est impossible de déterminer avec exactitude les effets indésirables associés au nébivolol en raison de l'insuffisance des données.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM constate l'insuffisance des données probantes :

- sur les incidents cardiovasculaires, l'insuffisance organique terminale et la mortalité liés au nébivolol par rapport à d'autres antihypertenseurs.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 19 juin 2013

Membres absents :

Aucun

Conflit d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.