



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 SEPTEMBRE 2020

*sotalol*  
**SOTALEX 80 mg et 160 mg, comprimé sécable**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires et des troubles du rythme ventriculaires (pour plus de précisions cf. AMM).

Service médical rendu désormais insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (auparavant il était important) dans les indications de l'AMM.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

##### **1. Tachycardies supraventriculaires**

###### **- Prévention des récurrences de la fibrillation atriale**

Un traitement antiarythmique peut être envisagé au long cours pour maintenir le rythme sinusal en cas de FA paroxystique ou persistante récurrente symptomatique. Il n'est généralement pas instauré dès le premier épisode de FA. Le traitement antiarythmique au long cours vise à améliorer les symptômes et prévenir les récurrences de FA symptomatique. Il relève d'une prise en charge spécialisée avec un avis cardiologique et une surveillance au minimum annuelle par ECG. L'ablation par cathéter peut être une alternative thérapeutique en première intention dans des situations particulières ou en seconde intention en cas d'échec du traitement médicamenteux. Elle nécessite un traitement anticoagulant oral et est réservée aux rythmologues.

#### Place du médicament :

Chez les patients atteints de fibrillation atriale paroxystique ou persistante, la Commission considère que le sotalol n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences de fibrillation atriale, au regard des alternatives disponibles, compte tenu de son risque de surmortalité démontré dans la prévention des récurrences de fibrillation atriale et de sa faible quantité d'effet sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale permanente, la Commission rappelle que les médicaments antiarythmiques oraux n'ont plus de place pour la prévention des récurrences.

#### **- Prévention des récurrences des autres tachycardies supraventriculaires**

La stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires hors fibrillation atriale (tachycardies atriales focales, flutter atrial commun, tachycardies jonctionnelles par réentrée nodale, tachycardies jonctionnelles sur voie accessoire) repose en première intention sur l'ablation par cathéter. Un traitement médicamenteux par bêtabloquants ou inhibiteurs calciques non bradycardisants est recommandé en attente ou en cas de refus ou d'échec de l'ablation. L'utilisation des médicaments antiarythmiques oraux est devenue marginale.

#### Place du médicament :

Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des autres tachycardies supraventriculaires.

## **2. Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires**

À l'exception de certaines maladies cardiaques particulières, la prévention des récurrences des arythmies ventriculaires repose sur un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI), et plus rarement sur les médicaments antiarythmiques. La décision d'implantation d'un DAI nécessite un avis rythmologue. L'implantation n'est envisagée dans les centres autorisés que chez des patients dont l'espérance raisonnable de survie avec un statut fonctionnel satisfaisant est supérieure à 1-2 ans et chez des patients âgés de plus de 30 ans.

Les bêtabloquants (hors sotalol) sont recommandés en première intention chez des patients avec arythmie ventriculaire.

En cas d'échec ou de contre-indication aux bêtabloquants, les recommandations européennes mentionnent les antiarythmiques. Les médicaments antiarythmiques sont utilisés souvent comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires. Le choix du médicament antiarythmique doit tenir compte de la maladie causale et/ou de la cardiopathie associée.

Par ailleurs, des actes interventionnels sont des alternatives :

- L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement de 2<sup>ème</sup> intention des tachycardies ventriculaires idiopathiques récurrentes, après échec du traitement pharmacologique.
- L'ablation est habituellement réalisée par voie percutanée (cathétérisme endovasculaire), rarement par voie sous-épicaudique et exceptionnellement par voie chirurgicale.
- Enfin, les autres traitements invasifs ou chirurgicaux tels que la revascularisation du myocarde, la résection d'anévrisme ventriculaire, la dénervation sympathique, l'assistance circulatoire de courte durée, la transplantation cardiaque, l'utilisation de cœur artificiel total ou la sédation anesthésique représentent des situations particulières dont la décision de mise en place se fait au cas par cas sur avis spécialisé.

#### Place du médicament :

Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans cette stratégie dans la mesure où un risque potentiel de surmortalité par rapport au placebo a été identifié dans l'étude SWORD (avec le d-sotalol) ainsi que dans une méta-analyse réalisée dans la prévention de la fibrillation atriale. La Commission considère qu'il y aurait donc une perte de chance potentielle pour les patients au regard des alternatives, bien que ce médicament soit encore cité dans les recommandations européennes (ESC 2016).

## ► Recommandations particulières

La Commission rappelle qu'en cas de nécessité de changement de traitement, il convient d'éviter tout chevauchement des prescriptions des médicaments antiarythmiques, susceptible d'en aggraver la toxicité.

# 01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

## ► Contexte de la réévaluation

**Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de leurs AMM.**

Cette réévaluation fait initialement suite à une demande de la Commission de la Transparence de réexaminer l'ensemble des médicaments antiarythmiques (en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale) au vu de récentes données de tolérance notamment un signal de surmortalité issu d'une méta-analyse Cochrane (2019), identifiées lors de l'évaluation de spécialités appartenant à la classe des antiarythmiques, pouvant compromettre le rapport efficacité/effets indésirables.

En janvier 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été de plus saisie par le Ministère des Solidarités et de la Santé (Direction de la Sécurité Sociale) pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments antiarythmiques oraux dans le même périmètre que celui souhaité par la Commission (cf. Annexe 1).

Les antiarythmiques sont une classe de médicaments hétérogènes qui sont utilisés dans les troubles du rythme cardiaque, en modulant les propriétés d'excitabilité, d'automatisme et de conduction du tissu cardiaque. Les objectifs du traitement antiarythmique sont de rétablir un rythme régulier, de prévenir les récurrences d'arythmie et les événements cardiovasculaires, et de réduire la mortalité associée.

L'utilisation des médicaments antiarythmiques peut être limitée par leur profil de tolérance. Ils sont associés à des effets pro-arythmiques pouvant entraîner des effets indésirables graves cardiaques, tels qu'une mort subite, des torsades de pointe, des troubles de la conduction. De plus, un signal de surmortalité existe depuis quelques années avec certains antiarythmiques de classe I et III, notamment décrit dans une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de 2019.

Les médicaments antiarythmiques présentent également de nombreuses interactions médicamenteuses et de nombreuses situations cliniques qui nécessitent des adaptations de posologie, ainsi qu'une surveillance étroite et régulière.

## ► Périmètre et spécialités concernées par la réévaluation

Plusieurs classes d'antiarythmiques oraux sont à ce jour distinguées selon leurs effets électrophysiologiques (classification de Vaughan-Williams<sup>1</sup>) :

- Classe I (bloqueurs des canaux sodiques rapides à effet stabilisant de membrane), subdivisée en 3 sous-classes (IA, IB et IC) ; **seules les classes IA et IC sont constituées d'antiarythmiques oraux** :
  - Classe IA : disopyramide, hydroquinidine et quinidine ;
  - Classe IC : flécaïnide, propafénone et cibenzoline.
- Classe II (béta-bloquants adrénergiques) : acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol, pindolol et propranolol.
- Classe III (bloqueurs des canaux potassiques) : sotalol, amiodarone, dronedarone et dofetilide.
- Classe IV (inhibiteurs calciques) : diltiazem (hors-AMM) et vérapamil.
- Autres antiarythmiques : digoxine.

<sup>1</sup> Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984;24(4):129-47.

**Bien que d'après son RCP, la spécialité EXACOR (cibenzoline) soit classée parmi les médicaments antiarythmiques de classe IC, la Commission considère que la cibenzoline fait partie des médicaments antiarythmiques de classe IA au vu de ses effets électrophysiologiques dominants et d'un effet dépresseur marqué sur la contractilité. Ainsi, dans le rapport d'évaluation de la Commission, elle sera mentionnée en IA. La Commission rappelle que cette classification selon les effets électrophysiologiques n'a pas d'impact sur son évaluation.**

Ces médicaments antiarythmiques sont tous anciens (> 25 ans). Les antiarythmiques oraux les plus récents de la classe III ont soit été retirés du marché français (dofetilide)<sup>2</sup>, soit obtenu un avis défavorable au remboursement par la Commission de la Transparence (dronédarone)<sup>3</sup>. Par ailleurs, aucune des spécialités à base de quinidine (classe IA) disponibles par voie orale en France n'est indiquée dans les troubles du rythme cardiaque. Ils ne font, de ce fait, pas l'objet de la présente réévaluation.

A noter que les classes II, IV et autres antiarythmiques ne sont pas concernées par cette réévaluation dans la mesure où ces médicaments n'ont pas d'effet antiarythmique direct sur le potentiel d'action du cardiomyocyte.

**Au total, les spécialités concernées par la présente réévaluation sont les médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III disponibles en France indiqués dans les troubles du rythme cardiaque :**

- **Classe IA** : disopyramide (ISORYTHM, RYTHMODAN), hydroquinidine (SERECOR) et cibenzoline (EXACOR)<sup>4</sup>.
- **Classe IC** : flécaïnide (FLECAINE) et propafénone (RYTHMOL).
- **Classe III** : sotalol (SOTALEX) et amiodarone (CORDARONE).

**Globalement, la réévaluation porte sur le périmètre suivant :**

- **Le traitement et/ou la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,**
- **Le traitement et/ou la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque ventriculaires,**
- **La prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables.**

Les indications précises de chaque spécialité sont présentées dans le tableau 1 du rapport d'évaluation.

Dans ses anciens avis<sup>5</sup>, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) pour les médicaments antiarythmiques oraux de :

- **classe IA** était **modéré** dans les indications de l'AMM, excepté pour EXACOR (cibenzoline)<sup>4</sup> pour lequel le SMR était **important**,
- **classe IC** était **important** dans les indications de l'AMM,
- **classe III** était **important** dans les indications de l'AMM.

Compte tenu de leur profil de tolérance, la Commission avait souhaité que **leur primo-prescription soit réservée aux cardiologues** (cf. Annexe 3).

<sup>2</sup> Le dofetilide a obtenu une AMM européenne en 1999 mais a été retiré du marché français en 2004 à la demande du laboratoire.

<sup>3</sup> Avis de réévaluation de MULTAQ du 22/06/2011 et avis d'inscription du 03/02/2016 (demande retirée du laboratoire en cours d'instruction).

<sup>4</sup> Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action.

<sup>5</sup> Avis de la commission de la Transparence du :

- 19 décembre 2012 relatifs aux renouvellements d'inscriptions des spécialités SOTALEX (sotalol), SERECOR (hydroquinidine), RYTHMODAN (disopyramide) et RYTHMOL (propafénone).
- 16 octobre 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités ISORYTHM (disopyramide).
- 9 janvier 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités FLECAINE (flécaïnide).

A noter qu'en raison de difficultés d'approvisionnement l'ANSM avait restreint en mai 2013<sup>6</sup> la prescription initiale de SERECOR (hydroquinidine) aux cardiologues afin de réserver son utilisation aux seuls patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique : « **patients souffrant d'un syndrome de Brugada ou d'autres canalopathies pouvant conduire à des arythmies ventriculaires malignes, qu'ils soient appareillés ou non** ». Le problème d'approvisionnement a été résolu en mars 2014 et la spécialité SERECOR (hydroquinidine) a pu à nouveau être prescrite dans toutes les indications de son AMM. Néanmoins, les conditions de prescription ont été maintenues en France **avec une restriction de la prescription initiale aux cardiologues, sans renouvellement restreint**.

**Toutes les données cliniques, les comparateurs cliniquement pertinents, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des médicaments antiarythmiques oraux » de la Commission daté du 16 septembre 2020.**

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring.
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée.
- tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie. »

## 03 POSOLOGIE

---

« L'initiation du traitement ou le changement de posologie se feront après une évaluation médicale appropriée incluant contrôle ECG avec mesure du QT corrigé ainsi que le dosage de la kaliémie, évaluation de la fonction rénale en tenant compte des traitements associés (voir rubrique 4.5).

Comme avec les autres agents antiarythmiques, il est recommandé que le traitement par le sotalol soit initié et les doses augmentées sous surveillance ECG, car les effets pro-arythmiques peuvent survenir non seulement à l'initiation du traitement mais également à chaque changement de posologie.

La dose initiale sera de 80 mg en 1 ou 2 prises. La posologie doit être adaptée avec un intervalle de 2 ou 3 jours entre chaque augmentation afin d'obtenir l'état d'équilibre et permettre la surveillance de l'intervalle QT.

La plupart des patients répondent à une posologie comprise entre 160 et 320 mg en 2 prises par jour. Chez certains patients ayant des troubles du rythme menaçant le pronostic vital, la posologie pourra être portée à 480 mg voire 640 mg. Pour ces patients, le rapport bénéfice/risque sera évalué.

Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera ajustée en fonction de la clairance à la créatinine, le sotalol étant excrété principalement par le rein :

- Clairance de la créatinine (ml/min) :
  - > 60 : dose usuelle
  - 30 – 60 : demi-dose
  - 10 – 30 : quart de dose
  - < 10 : éviter le traitement.

Chez l'insuffisant hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. »

---

<sup>6</sup> Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Serecor : Modification exceptionnelle et transitoire des conditions de prescription et de délivrance en raison d'un risque de rupture de stock - Point d'information. 05/04/2013 [En ligne]. Saint-Denis : ANSM; 2013.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation « Réévaluation des médicaments antiarythmiques oraux » et après débat et vote, la Commission estime :

### 04.1 Service Médical Rendu

#### 4.1.1 Troubles du rythme supraventriculaires

► Les troubles du rythme supraventriculaires, principalement représentés par la fibrillation atriale, sont des maladies graves qui peuvent altérer la qualité de vie et engager le pronostic vital du patient immédiatement (mort subite) ou par suite de complications (insuffisance cardiaque, AVC).

► Les spécialités SOTALEX (sotalol) entrent dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du sotalol est insuffisant dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires compte tenu :

- de sa faible quantité d'effet sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement),
- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité,
- de son risque de surmortalité démontré dans la prévention des récurrences de fibrillation atriale rapport au groupe contrôle et de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques).

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

► Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, au regard des alternatives disponibles.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des troubles du rythme supraventriculaires,
- de leurs fortes prévalences,
- du besoin médical partiellement couvert,
- d'un impact potentiellement négatif sur la mortalité au regard des données disponibles, qui ont suggéré un risque de surmortalité et une efficacité uniquement sur la prévention des récurrences de la FA par rapport au placebo (avec une faible quantité d'effet),
- de l'absence de nouvelle donnée robuste démontrant un impact sur la morbidité, la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

SOTALEX (sotalol) est susceptible d'avoir un impact négatif sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOTALEX (sotalol) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.**

La Commission donne un **avis défavorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie » et aux posologies de l'AMM.

### 4.1.2 Troubles du rythme ventriculaires

► Les troubles du rythme ventriculaires sont des maladies graves qui peuvent entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque du patient.

► Les spécialités SOTALEX (sotalol) entrent dans le cadre d'un **traitement préventif** des récurrences des tachycardies ventriculaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du sotalol est mal établi dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité,
- de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment proarythmiques).

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 05.1 Comparateurs cliniquement pertinents).

► Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles ventriculaires, au regard des alternatives disponibles.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des troubles du rythme ventriculaires,
- de leurs prévalences,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de nouvelle donnée démontrant un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

SOTALEX (sotalol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOTALEX (sotalol) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires.**

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « dans la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires », et aux posologies de l'AMM.**

## 05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Autre demande

La Commission rappelle qu'en cas de nécessité de changement de traitement, il convient d'éviter tout chevauchement des prescriptions des médicaments antiarythmiques, susceptible d'en aggraver la toxicité.

### ► Portée de l'avis

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont SOTALEX (sotalol) est la spécialité de référence.

## 06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen d'observations écrites impactant le projet d'avis : 16 septembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>SOTALEX 80 mg, comprimé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 318 158 0 8) <u>SOTALEX 160 mg, comprimé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 322 256 3 7)
<b>Demandeur</b>	CHEPLAPHARM FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Dates initiales (procédures nationales) : SOTALEX 80 mg : 12/11/1974 validée le 15/02/1991 SOTALEX 160 mg : 08/08/1978  Rectificatifs d'AMM du : - 15/12/2015 : modifications des rubriques 4.2, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 du RCP - 19/01/2017 : modifications des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 et 4.9 du RCP - 06/09/2018 : transfert du titulaire d'AMM et de l'exploitant de BRISTOL-MYERS SQUIBB à CHEPLAPHARM
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Classification ATC</b>	C                    Système cardiovasculaire C07                Bêtabloquants C07A              Bêtabloquants C07AA            Bêtabloquants, non sélectifs C07AA07        Sotalol