



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. Réévaluation des ANTIARYTHMIQUES oraux

M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.- Nous allons passer maintenant à l'examen de l'ensemble des médicaments comme cela figure au programme ; nous devons être très extrêmement vigilants sur les temps de parole parce que celui-ci est très chargé.

██████████ et ██████████ vont présenter et ensuite, nous passerons à des votes par indication.

████████████████████, pour la HAS.- Personne n'a de liens avec ces spécialités.

### Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation du Service Médical Rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments antiarythmiques oraux de classes I et III dans les indications de leur AMM.

Cette réévaluation fait suite à une demande de la Commission qui voulait réexaminer l'ensemble des médicaments antiarythmiques au regard de récentes données de tolérance, notamment d'un signal de surmortalités issues d'une méta-analyse identifiée lors de l'évaluation d'un renouvellement d'inscription des spécialités appartenant à la classe des antiarythmiques.

Par ailleurs, en janvier 2020, la Commission a également été saisie par le ministère de la Santé pour se prononcer dans le même périmètre que celui souhaité par la Commission.

Cette réévaluation porte sur 8 spécialités disponibles en France regroupant 7 principes actifs en 3 classes.

Comme l'a rappelé Monsieur Deharo, les antiarythmiques concernés sont :

- De classe IA comprenant :
  - La disopyramide avec RYTHMODAN ;
  - L'hydroquinidine avec SERECOR ;
  - La cibenzoline avec EXACOR ;
- De classe II comprenant :
  - Le flécaïnide avec FLECAÏNE ;
  - La propafénone avec RYTHMOL ;
- De classe III comprenant :
  - Le sotalol avec SOTALEX ;
  - L'amiodarone avec CORDARONE.

Concernant les autres classes énoncées précédemment :

- La sous-classe IB n'est pas retenue pour cette évaluation, car elle concerne uniquement des antiarythmiques sous forme injectable alors que nous nous concentrons sur les antiarythmiques oraux ;
- La classe III et la classe IV qui est la classe des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques ne sont pas concernées par cette évaluation dans la mesure où ils n'ont pas d'effets antiarythmiques propres, c'est-à-dire un effet antiarythmique direct sur le potentiel d'action du cardiomyocyte. D'autre part, la dronédarone et le méxilétiline appartenant à la classe III, sont des antiarythmiques oraux et ne font pas l'objet de cette réévaluation, car ils ont fait l'objet d'un avis défavorable au remboursement par la Commission, soit retirés depuis du marché français.

La réévaluation porte sur 3 grandes indications qui sont :

- Les troubles du rythme cardiaque supra-ventriculaire ;
- Les troubles du rythme ventriculaire ;
- La prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables.

Seule l'amiodarone a l'AMM dans le traitement des troubles du rythme supra-ventriculaire, alors que tous les autres antiarythmiques ont l'AMM dans la prévention des récurrences.

La classe IA, hormis la cibenzoline, et la classe IC ont l'AMM dans le traitement des troubles ventriculaires, alors que tous les antiarythmiques ont l'AMM dans la prévention des récurrences des troubles ventriculaires.

Dans la prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur, seules les classes IA, hormis la cibenzoline, et la classe IC ont l'AMM.

## Nouvelles données

Pour cette réévaluation, la HAS a réalisé une revue de la littérature à partir de la date du dernier avis de renouvellement d'inscription pour chaque antiarythmique afin d'identifier toute revue systématique de la littérature avec méta-analyse et tous essais contrôlés randomisés. Les autres schémas de données ont été écartés compte tenu de leur plus faible niveau de preuve. Toute étude observationnelle n'a pas été retenue.

Ainsi, sur la période de recherche comprise entre janvier 2008 et septembre 2019, un total de 358 publications a été identifié.

Sur la base de critères de sélection détaillée dans le rapport, ont été retenues :

- 5 méta-analyses sur les 176 identifiées, dont 4 dans les troubles supra-ventriculaires et 1 dans les troubles ventriculaires ;

- 2 essais cliniques sur les 191 ; tous deux concernaient des canalopathies, un dans les troubles ventriculaires et l'autre dans la prévention des chocs.

Par ailleurs, le service avait sollicité les laboratoires afin de déposer auprès de la Commission toute nouvelle donnée clinique pertinente. Parmi les 69 références complémentaires à la recherche documentaire de la HAS, aucune publication n'a été retenue pour l'évaluation. Le déroulé de l'examen des nouvelles données et les votes se feront indication par indication. Cette proposition a été construite à partir de discussions avec les membres référents, Monsieur Daubert et Monsieur Gueyffier, ainsi que de discussions avec le Bureau au regard des données cliniques disponibles et des revendications.

Nous allons commencer par les troubles supra-ventriculaires suivis par le traitement des troubles ventriculaires puis par la prévention des récurrences des troubles ventriculaires hors canalopathies, puis par la prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs d'un défibrillateur implantable hors canalopathie, et nous terminerons par les canalopathies. Après l'examen de chaque nouvelle donnée dans chaque indication, un vote se fera indication par indication.

#### **a. Troubles du rythme supraventriculaires – prévention et traitement**

Concernant la prévention, cette indication concerne tous les antiarythmiques faisant l'objet de la présente réévaluation. Nous n'allons pas revenir sur la stratégie thérapeutique présentée en préambule par le Professeur Deharo et qui vous sera rappelée ultérieurement par les membres référents.

Les nouvelles données reposent sur 2 méta-analyses :

- La méta-analyse Valembois et al. de 2019 ;
- La méta-analyse de Lafuente-Lafuente et al. de 2015.

Elles ont évalué tous les antiarythmiques concernés par la réévaluation, hormis la cibenzoline, par rapport à un groupe contrôle ou à un autre antiarythmique.

La quantité des faits versus placebo sur le taux de récurrence à 1 an a été variable d'un antiarythmique à l'autre avec une quantité d'effets :

- Faible pour les antiarythmiques de classe IA et le sotalol ;
- Modérée pour les antiarythmiques de classe IC ;
- Élevée pour l'amiodarone.

Le niveau de preuve a été variable entre ces antiarythmiques puisque nous n'avons pas de données cliniques pour la cibenzoline.

Les résultats des méta-analyses n'ont pas démontré l'avantage des antiarythmiques *versus* placebo sur la mortalité et ont même suggéré une surmortalité avec le sotalol. Il est à noter que

les données sont limitées pour le flécaïnide et le disopyramide et la propafénone, par conséquent, aucune conclusion n'est possible sur ces produits sur la mortalité toutes causes.

D'après les données issues du RCP, le profil de tolérance des antiarythmiques est bien connu, notamment par des effets proarythmiques fréquents.

Ils ont tous une contre-indication post-infarctus ou en cas d'insuffisance cardiaque contrairement à l'amiodarone. Les antiarythmiques de classes IA et IC ont moins d'effets extracardiaques que l'amiodarone, mais ont tous une contre-indication en post-infarctus ou en cas d'insuffisance cardiaque au traitement à l'amiodarone.

Concernant le traitement des troubles du rythme supraventriculaire où seule l'amiodarone a l'AMM dans cette indication.

Dans le traitement, les nouvelles données reposent sur 2 méta-analyses :

- La méta-analyse Um et al. de 2019 qui a évalué l'amiodarone *versus* absence de traitement chez des patients ayant subi une cardioversion électrique ;
- La méta-analyse de Bash et al. de 2012 qui a évalué l'amiodarone *versus* placebo dans le traitement de la FA récente.

En conclusion, ces nouvelles données ne remettent pas en cause les anciennes évaluations et montrent une efficacité de l'amiodarone pour la cardioversion pharmacologique de la FA.

Dans le traitement et la prévention des troubles du rythme supra-ventriculaire, les anciennes conclusions de la Commission étaient que le SMR était important pour la classe IC et la classe III et modéré pour la classe IA, hormis pour la cibenzoline qui a un SMR important. Auparavant, la cibenzoline était classée comme un antiarythmique de classe IC et maintenant arythmique de classe IA, ce qui peut peut-être justifier cette différence de SMR.

Les laboratoires dans cette indication, quant à eux, souhaitent maintenir les conclusions de la Commission avec une demande d'ISP pour RYTHMOL.

Je vais laisser les membres référents parler pour cette indication.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT**, je remercie [REDACTED] pour cette synthèse remarquable qui montre qu'elle s'est bien imprégnée des antiarythmiques.

Je voudrais également rappeler que la demande vient de membres de notre Commission qui avaient souhaité une révision en profondeur. C'est ce que nous avons essayé de faire tous ensemble en allant bien au-delà d'une simple réactualisation. Nous avons réalisé une révision complète avec une analyse de toutes les preuves disponibles, même anciennes, en les reconsidérant à la lumière des recommandations actuelles, en particulier les recommandations de la Société européenne de cardiologie que le Professeur Deharo a rappelées.

Avant d'aborder spécifiquement les troubles du rythme supra-ventriculaire, je voudrais donner quelques chiffres sur l'évolution de la consommation de médicament antiarythmiques en Europe

et en France au cours des 2 dernières décennies, sachant que l'essentiel des prescriptions concerne la prévention du rythme supra-ventriculaire, donc la prévention de la FA.

Les données d'utilisation les plus précises viennent du Danemark : entre 1999 et 2017, la consommation globale d'antiarythmiques de classes I et III a été réduite de 53 % dans le secteur ambulatoire avec des différences importantes d'un produit à l'autre.

Parmi les classes I, la consommation de propafénone a baissé de 75 %, mais celle de FLECAÏNE a augmenté de 25 %.

Parmi les classes III, le sotalol a presque totalement disparu au Danemark avec -90 % dans les prescriptions, mais la consommation d'amiodarone, au contraire, a augmenté de 80 %, principalement chez les sujets âgés.

Parallèlement, l'usage des bêtabloquants, en particulier le métoprolol, a augmenté de 65 % dans les indications arythmiques.

Par conséquent, une régression nette des antiarythmiques et proprement parler, et une augmentation des bêtabloquants dans les indications concernées, en particulier du métoprolol.

En France, l'analyse des prescriptions et de la délivrance en 2019 indique que 2 produits restent très utilisés :

- La FLECAÏNE : 56 % des prescriptions et 35 % des boîtes ;
- La CORDARONE 21 % des prescriptions et 40 % des boîtes.

Le SOTALEX totaliserait encore environ 13 % des prescriptions. L'usage des autres produits est aujourd'hui beaucoup plus faible, voire marginal :

- 3,6 % pour le RYTHMOL ;
- 0,9 % pour l'EXACOR ;
- 0,4 % pour le RYTHMODAN ;
- 0,1 % pour le SERECOR.

Concernant la prévention des récides de tachycardie supra-ventriculaire, je n'insisterai pas sur les troubles du rythme autres que la FA, car la place des antiarythmiques est devenue plus que marginale. C'est le cas du flutter atrial, et surtout des tachycardies jonctionnelles qui relèvent de l'ablation en 1<sup>ère</sup> intention avec un taux de succès, c'est-à-dire de guérison définitive, de 90 % des cas ou plus au prix d'un risque très faible.

Lorsqu'on souhaite utiliser des médicaments dans les tachycardies jonctionnelles en attente d'une ablation ou en cas de refus de l'ablation, les recommandations des guide-lines recommandent l'utilisation préférentielle d'un bêtabloquant ou de VÉRAPAMIL. Les antiarythmiques arrivent vraiment en dernière ligne.

En pratique, l'indication préventive des récidives de tachycardie supra-ventriculaire concerne, pour l'essentiel, la fibrillation atriale dans ses formes paroxystiques et persistantes, sachant bien sûr que les antiarythmiques sont contre-indiqués dans les formes permanentes. Nous ne parlerons que des formes paroxystiques et des formes persistantes.

Dans les formes paroxystiques qui concernent des sujets plus jeunes, à risque réduit, souvent avec un cœur sain, une stratégie de contrôle du rythme par les antiarythmiques en 1<sup>ère</sup> intention et d'ablation en 2<sup>nde</sup> intention reste largement recommandée avec pour principal objectif de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Dans les formes persistantes, la stratégie de contrôle du rythme, c'est-à-dire restaurer et maintenir le rythme sinusal, est en balance avec la stratégie de contrôle de fréquence qui utilise des médicaments cardioralentisseurs, essentiellement les bêtabloquants, les anticalciques, ou la digoxine.

Ces 2 stratégies, contrôle du rythme et contrôle de fréquence, ont été comparées dans 6 ECR de grande taille, dont l'étude AFFIRM. La méta-analyse de ces 6 ECR ne montre pas de différences significatives pour le critère primaire qui était la mortalité globale, avec un RR à 0,99, donc une stricte identité, et les principaux critères secondaires. En conséquence, les guide-lines ne donnent pas de recommandations précises pour le choix d'une stratégie par rapport à l'autre. C'est un choix individuel laissé aux médecins et aux patients.

Pour synthétiser les données pour les antiarythmiques en général dans la stratégie de contrôle du rythme, c'est-à-dire restaurer et maintenir le rythme sinusal, je vous propose d'analyser les effets successivement sur :

- 1- Le risque de récurrence, qui est un critère important – c'est d'ailleurs l'intitulé de l'AMM – car c'est lui qui permet d'évaluer l'efficacité antiarythmique d'un produit ;
- 2- Les symptômes et la qualité de vie ;
- 3- La morbidité cardiovasculaire, essentiellement le risque d'AVC ;
- 4- La mortalité ;
- 5- La toxicité.

### Le risque de récurrence

Dans les ECR, le risque de récurrence est habituellement évalué par le taux de rechute 6 à 12 mois après une cardioversion réussie dans la FA persistante. C'est le critère le plus habituel.

Dans les méta-analyses de la méta-analyse de Lafuente-Lafuente et de Valembois, la réduction du taux de récurrence comparé au placebo varie du simple au triple d'un antiarythmique à l'autre. Elle est la plus importante avec la CORDARONE, 48 %, et la plus faible avec les antiarythmiques de classes IA et le sotalol.

Les IC ont un profil intermédiaire, 35 % avec FLECAÏNE et 33 % avec RYTHMOL. Ces taux peuvent paraître faibles, mais il faut avoir à l'esprit que les 2 tiers des rechutes sont précoces, survenant pendant le 1<sup>er</sup> mois. Un patient qui demeure en rythme sinusal à 1 mois a de grandes chances de le demeurer longtemps ensuite.

Ces observations suggèrent aussi que des durées de traitement raccourcies pourraient être efficaces avec un risque réduit d'effets secondaires. Cette hypothèse n'a été testée qu'avec un seul produit, la FLECAÏNE, dans l'essai contrôlé FLEC-SL publié par le Lancet, qui a comparé 2 stratégies de traitement post-cardioversion :

- 1 traitement court de 1 mois ;
- 1 traitement continu classique sur 6 mois.

Il n'a pas été observé de différences sur le risque de récurrence. La tendance actuelle est donc de raccourcir la durée de traitement antiarythmique après cardioversion, ce qui est valable pour les IC, mais tout aussi applicable à l'AMIODARONE.

### Les symptômes et la qualité de vie

Je rappelle que c'est le principal objectif de traitement au moins dans les formes paroxystiques où les changements brusques de rythme sont vécus de façon extrêmement pénible et anxiogène. En pratique, nous savons depuis longtemps que le maintien du rythme sinusal sous antiarythmiques, comparé à la rechute de FA, est associé à une amélioration significative des scores de qualité de vie et de la tolérance à l'effort. Cela a été particulièrement bien démontré par l'étude SAFE-T en 2005 avec les antiarythmiques de classe III.

Plus récemment, les ECR comparant ablations et antiarythmiques pour contrôle du rythme ont tous comporté une évaluation de qualité de vie et des symptômes, soit comme critères secondaires, soit dans le cadre d'une étude ancillaire très spécifique. Les antiarythmiques utilisés dans ces études étaient principalement de classe IC et la CORDARONE.

Je me limiterai à vous donner quelques données sur l'étude la plus récente et la plus importante dont a parlé le professeur Deharo tout à l'heure : l'étude Cabana, publiée en 2019.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en ouvert, de plus de 2 200 patients avec FA paroxystique ou persistante. Elle avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'ablation sur un critère composite de morbi-mortalité avec un suivi sur 5 ans.

Le résultat de l'étude est négatif : il a été observé une réduction non significative du risque pour le critère composite de 14 %. En revanche, l'étude sur la qualité de vie apporte des résultats intéressants ; elle aurait été planifiée sur l'hypothèse statistique d'une augmentation d'au moins un quart du score dans le bras « ablation » à 1 an. À 1 an, le score affectif qui est un score de 0 à 100 était passé en moyenne de 62,9 points à 86,4 dans le bras ablation, soit une augmentation de 39,7 %, et de 63,1 points à 80,9 dans le bras « traitement médical », soit une augmentation en

moyenne de 28,2 %. L'hypothèse de départ était donc vérifiée dans le bras « ablation », mais également dans le bras « traitement pharmacologique ».

Dans l'étude Cabana, les antiarythmiques étaient laissés au libre-choix de l'investigateur, mais les produits les plus prescrits étaient, par ordre de fréquence : la CORDARONE, le RYTHMOL et le SORDALEX.

### La morbidité

Dans les ECR, les antiarythmiques ont un effet neutre sur le risque d'AVC. Seule la DROPLIDARONE a montré un effet positif dans l'étude Athéna. Cependant, bien que développée en France, cet antiarythmique n'est plus disponible dans notre pays.

### La mortalité

Il s'agit probablement du principal point de discussion.

Dans les méta-analyses il est clair qu'aucun antiarythmique ne réduit significativement la mortalité dans l'indication de fibrillation atriale. Au contraire, il existe un fort signal de surmortalité pour SOTALEX, et un doute important pour quinidine/hydroquinidine. Aucune conclusion n'est possible pour les autres antiarythmiques, en particulier RYTHMODAN, EXACOR, RYTHMOL et FLECAÏNE, pour lesquels les données ont été jugées insuffisantes par les méta-analyseurs.

Toutefois, je me permettrai un focus sur FLECAÏNE, car – je pense que François le confirmera – c'est notre principal point de divergence. Dans l'indication FA, à condition de respecter les contre-indications clairement spécifiées – coronaropathie avérée ou dysfonction ventriculaire gauche -, l'emploi de ce médicament est sûr.

2 ECR récentes, menées par des équipes sérieuses, respectivement chez 554 et 173 patients, l'une *versus* placebo, l'autre comparant FLECAÏNE seul *versus* FLECAÏNE + METOPROLOL, n'ont documenté aucun effet. Il s'agit sans doute d'un effet du hasard, mais aucun effet n'a été observé. Nous pouvons argumenter que la durée d'exposition était brève, respectivement 6 et 12 mois, mais chacun sait que les éventuels effets d'un médicament antiarythmique se démasquent éventuellement en début de traitement.

Dans l'étude de Capucci, il est intéressant de noter que le pourcentage de patients sans récurrence de FA est significativement plus élevé dans le groupe combiné – 66,7 % *vs* 46,8 % – avec, par ailleurs, une amélioration significative des scores de qualité de vie. L'association FLECAÏNE-bêtabloquant apparaît donc synergique, confortant les pratiques de vie réelle où un bêtabloquant est le plus souvent associé à FLECAÏNE. Dans l'étude Cabana, dans le bras traitement pharmacologique où la quasi-totalité des patients avaient un antiarythmique, 75 % avaient aussi un cardioralentisseur, principalement un bêtabloquant.

En ce qui concerne la vie réelle, je me référerais prioritairement aux registres nationaux suédois et danois, car ce sont des registres prospectifs indépendants dont la qualité est reconnue. Le professeur Deharo a présenté les registres danois donc je n'y reviendrai pas. Les résultats du registre suédois sont superposables, montrant que le sous-groupe de près de 8 000 patients traités par FLECAÏNE a une mortalité significativement plus faible que les autres sous-groupes sur un suivi moyen de 5 ans. Les autres sous-groupes étaient avec disopyramide, sotalol et amiodarone.

Ces données observationnelles doivent être interprétées en fonction des caractéristiques cliniques des patients avec un âge moyen significativement plus jeune et un score de risque – score CHAD-Vasc – significativement plus faible chez les patients traités par FLECAÏNE que dans les autres sous-groupes. Néanmoins, cela aura au moins l'intérêt de montrer qu'en bon accord avec les recommandations actuelles, FLECAÏNE est prescrite préférentiellement chez des sujets plus jeunes et à plus faible risque ; dans ces limites, l'utilisation de FLECAÏNE n'est pas associée à un surrisque de mortalité.

### La toxicité

Je vous propose d'en parler dans la synthèse qui suit, produits par produit.

## Synthèse

Après ce panorama général, je voudrais synthétiser les données principales sur chaque produit.

### EXACOR – cibenzoline

Il existe très peu de données sur ce produit de classe I qui avait été initialement positionné en IC, mais est reconnu comme étant un IA aujourd'hui.

Cibenzoline est le moins évalué de tous les antiarythmiques disponibles en France.

Les données sont insuffisantes pour apprécier son efficacité clinique et un ratio-bénéfice/risque dans les différentes indications, dont la FA.

Les données de morbi-mortalité utilisées dans le dossier-laboratoire ne concernent pas la cibenzoline, mais les antiarythmiques de classe IC en général, classe à laquelle n'appartient plus la cibenzoline.

La pauvreté des données fait que la cibenzoline n'est prise en compte dans aucune des méta-analyses de référence et que ce produit n'est plus cité dans les recommandations internationales depuis au moins 8 ans.

Il paraît difficile de maintenir un SMR suffisant.

### SERECOR – hydroquinidine

Il s'agit d'un antiarythmique de classe IA, le plus ancien et le plus évalué de la classe.

Dans la FA, son efficacité préventive apparaît faible et il n'existe pas de données sur les symptômes et la qualité de vie. Il existe un signal possible de surmortalité, mais le niveau d'évidence est faible.

Comme tous les antiarythmiques de classe IA, il est associé à un risque élevé d'effets proarythmiques.

Les effets secondaires extracardiaques sont fréquents, principalement gastro-intestinaux.

L'hydroquinidine ne fait plus partie des antiarythmiques recommandés pour la prévention des rechutes de FA dans les guide-lines internationaux.

Nous proposons de lui attribuer un SMR insuffisant également dans cette indication, même s'il sera reconsidéré dans d'autres, nous le verrons tout tout à l'heure.

### **RYTHMODAN et ISORYTHM – disopyramide**

Le disopyramide est un autre antiarythmique de classe IA avec un profil très proche de la quinidine et de l'hydroquinidine. Il s'en différencie une efficacité préventive légèrement supérieure et des effets indésirables extracardiaques principalement anticholinergiques.

Il n'existe pas de données de mortalité.

Comme pour l'hydroquinidine, le disopyramide ne fait plus partie des antiarythmiques recommandés pour la prévention des rechutes de FA dans les guide-lines internationaux.

Notre proposition serait également un SMR insuffisant dans cette indication.

Je voudrais surtout attirer votre attention sur le fait qu'à côté de son utilisation comme antiarythmique, le disopyramide, en association à un bêtabloquant (*coupure audio*) et améliorer les symptômes dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Les spécialistes internationaux et français des myopathies jugent ce médicament indispensable dans cette indication. Le problème est de savoir comment le préserver si un SMRi est donné dans l'indication antiarythmique qui est l'indication de base aujourd'hui. Je pose la question. Peut-être la solution d'une RTU serait-elle à envisager, mais il y a tout de même un problème que je voulais voir avec vous.

### **FLECAÏNE et RYTHMOL**

Je les mets sur la même ligne, car ce sont des produits très voisins. FLECAÏNE et RYTHMOL sont des antiarythmiques de classes IC disponibles en France.

Ils sont validés et recommandés dans la cardioversion médicamenteuse. Je m'étonne d'ailleurs qu'ils n'aient pas demandé cette indication, car ce sont les plus efficaces, même si cette indication ne fait pas partie de l'évaluation de ce jour.

En prévention des récurrences, ils ont un profil-bénéfice/risque similaire qui apparaît favorable dans le strict respect de l'indication AMM que je rappelle : « *en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée* ».

Leur tolérance générale est bonne.

Ces deux produits bénéficient actuellement d'un SMR important ; je propose de maintenir ce SMR important ou au moins modéré.

### SOTALEX

Il s'agit d'un bêtabloquant doué de propriétés antiarythmiques de classe III qui a été développé sous 2 formes :

- La forme racémique-dl, utilisée dans les études prises en compte pour cette évaluation dans la fibrillation atriale ;
- La forme isomère dextrogyre-d, dont le développement a été interrompu à la suite l'étude SWORD dont parlera probablement François.

Dans l'indication FA, l'efficacité préventive de sotalol est faible, de même niveau que les classes IA.

En ce qui concerne les symptômes et la qualité de vie, une amélioration significative a été observée chez les patients maintenus en rythme sinusal dans l'étude SAFE-T.

Dans les méta-analyses, le sotalol est le seul antiarythmique associé à une forte probabilité de surmortalité avec un HR à 2,23.

Sa tolérance générale est bonne avec un faible taux d'effets indésirables extracardiaques, mais son risque proarythmique est particulièrement élevé, lié à l'allongement constant et parfois critique de QT et la survenue de torsades de pointe.

Pour ces raisons de l'efficacité modeste, du signal de surmortalité et du risque proarythmique élevé, nous proposons un SMR insuffisant.

### CORDARONE – amiodarone

L'amiodarone reste l'antiarythmique le plus efficace, le plus maniable, le moins cardiopresseur, le seul utilisable dans l'insuffisance cardiaque.

Il est actif à tous les étages.

L'utilisation pratique peut être limitée par la toxicité bien connue, principalement thyroïdienne, pulmonaire et hépatique. Toutefois, cette toxicité est regardée du fait de l'effet de (*inaudible*) du produit. Cette toxicité est retardée, ne se manifestant qu'exceptionnellement avant 1 an en posologie usuelle.

Aujourd'hui, l'amiodarone est un antiarythmique que l'on va utiliser en 2<sup>ème</sup> intention ou sur des périodes courtes de quelques semaines à quelques mois, en l'attente d'un traitement plus

définitif : ablation, implantation d'un DAI, transplantation cardiaque ou encore, en dernier recours, en l'absence d'autres ressources thérapeutiques.

L'amiodarone reste clairement indispensable, et nous proposons de maintenir un SMR important. Voilà, Madame la Présidente, ce que je voulais dire. Je m'excuse d'avoir été un peu long, mais les données étaient multiples et complexes. Voilà ce que je voulais dire sur le chapitre de la prévention de la FA.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci Jean-Claude. Vous avez été très complet et très détaillé. Cela va permettre de bien débroussailler ce problème.

François, dans la mesure où Jean-Claude a été très complet, accepterais-tu de te positionner à partir de ce tableau sur les différents médicaments ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'accepterais volontiers, mais je voudrais tout de même, si possible – cela ne prendra pas plus de 5 mn –, camper la discussion sur la FLECAÏNE puisque nous sommes globalement d'accord sur tout, sauf sur la FLECAÏNE. Par conséquent, je voudrais développer mes arguments avec des diapositives pendant 5 minutes. En termes de temps nécessaire, c'est vraiment le point important, sur lequel il faudrait passer un peu de temps pour que les collègues puissent vraiment se positionner en ayant bien entendu les deux avis qui s'opposent de façon assez claire.

Je voudrais saluer l'énorme travail que [REDACTED] et [REDACTED] ont effectué. Je voudrais aussi saluer la qualité des discussions et des relations avec Jean-Claude que je crois avoir un peu déprimé avec ma position. Cependant, je vais vous expliquer en quoi cette position me paraît vraiment importante à prendre en compte. Jusqu'où vous la prendrez en compte ensuite, je ne sais pas. Je suis cardiologue, je fais des consultations de cardiologie générale ; je ne suis pas rythmologue, mais je rencontre assez régulièrement des patients avec une fibrillation ventriculaire. Par conséquent, c'est un domaine que je pratique de façon très régulière.

Comme l'a rappelé Jean-Claude, nous avons des données sur les symptômes et la qualité de vie, mais celles-ci sont vraiment très, très minoritaires en termes de nombre dans les dossiers. Le critère de jugement le plus souvent utilisé est un critère intermédiaire notamment la normalité de l'électrocardiogramme, l'absence de récurrence... C'est vraiment le critère le plus souvent utilisé. Le critère très attendu dans la fibrillation ventriculaire serait l'accident vasculaire cérébral dans la mesure où il s'agit d'un facteur de risque majeur. Néanmoins, il y a une classe de médicaments extrêmement efficaces sur la prévention de l'AVC en cas de fibrillation ventriculaire, et qui ne sont pas des antiarythmiques. La question qui reste en suspens est de savoir si la dronédarone a vraiment cet effet décrit dans l'étude Athena dans l'AVC.

Aujourd'hui, il faut oublier que les antiarythmiques peuvent avoir un effet de réduction de risques d'AVC puisque sur ce que l'on examine aujourd'hui, il n'y a aucun argument pour l'imaginer ; Jean-Claude a parlé d'effets neutres et cela sort complètement de la discussion.

La discussion est uniquement dans la fibrillation auriculaire, le confort de vie des gens avec symptômes et qualité de vie. C'est vrai que les fibrillations auriculaires peuvent être extrêmement pénibles à vivre. Le caractère le plus pénible étant lorsque les épisodes de fibrillation auriculaire pas paroxystique alternent avec des épisodes de rythme sinusal normal. Il est assez classique de dire en tant que cardiologue d'une certaine expérience que les patients, au bout d'un certain temps, finissent par fatiguer leur fibrillation auriculaire et être beaucoup moins gênés, d'autant que l'on peut donner des traitements bêtabloquants.

Les méta-analyses, je ne vais pas insister parce que c'est un message que vous entendez assez régulièrement. Ce sont des synthèses ; elles n'apportent pas de niveaux de preuve spécifiques, par contre, elles apportent de la puissance. Une méta-analyse d'essais démonstratifs est le meilleur niveau de preuve dont on peut rêver, par contre, ce niveau de preuve vient du fait qu'il y a des essais démonstratifs. Les méta-analyses qui pourraient apporter des résultats significatifs, mais qui ne comprendraient pas un essai à résultat démonstratif sont d'un assez mauvais niveau de preuve par rapport à un essai démonstratif, bien sûr.

Nous l'avons évoqué en l'effleurant, mais je pense qu'il est important de s'arrêter vraiment sérieusement une minute là-dessus : dans les troubles du rythme ventriculaire, en dehors de l'amiodarone, les antiarythmiques tuent de façon extrêmement efficace, d'où la contre-indication dès qu'il y a une suspicion de cardiopathie systémique. Ceci est venu en 1991, il y a un coup de tonnerre dans le monde de la cardiologie et de la rythmologie avec l'étude CAST sur 3 médicaments antiarythmiques IC largement prescrits aux États-Unis à cette époque.

Les cardiologues qui le prescrivaient ne voulaient pas recruter leurs patients dans les études CAST en question dans la mesure où ils étaient persuadés qu'ils prévenaient la mort subite. Ces médicaments paraissaient efficaces sur l'électrocardiogramme, parfaitement maniables et qui paraissaient très bien tolérés jusqu'au jour où l'on a fait cette étude. Il y avait quelques arguments parce que les troubles du rythme induits par ces médicaments aboutissent à des états de fibrillation ventriculaire très, très difficiles à récupérer. Donc ce sont des médicaments un peu particuliers qui corrigent certains troubles du rythme, mais qui en induisent d'autres, plus sévères que ceux qu'ils corrigent.

Cela se traduit avec un taux de mortalité de 5 % sous placebo, mais cette mortalité a quasiment doublé sous flecaïnide. Ce sont les résultats des deux premières publications de CAST, une troisième publication est parue ultérieurement avec la moricizine. Nous avons donc 3 médicaments de la même classe qui démontrent le même effet de surmortalité significative dans une situation où les cardiologues étaient persuadés qu'ils réduisaient la mort subite. Cela ne se limite pas aux antiarythmiques A et C ; l'étude SWORD avec le sotalol montre des résultats similaires avec un p très significatif sur la mortalité globale.

J'ai été assez frappé quand je me suis posé la question parce que j'ai vu qu'il y avait des prescriptions de FLECAÏNE autour de moi par des collègues et je me suis posé la question de savoir

si cela était aussi fréquent. Le tableau de sécurité du fabricant montre un nombre de prescriptions absolument considérable et le nombre de patients exposés entre 2014 et 2018 atteint 269 millions de patients en Europe. En revanche, j'ai été assez surpris de voir qu'aux États-Unis et au Canada il y avait seulement 209 000 patients. Il y a donc des écarts de prescription, semble-t-il, pour la FLECAÏNE entre l'Union européenne et le Canada ; j'ai été surpris. Je n'ai pas eu le temps d'explorer cela, mais je trouve ce résultat très remarquable.

Comme l'a dit Jean-Claude, dans la fibrillation auriculaire, le sotalol a été associé dans les méta-analyses retenues de 2015 et actualisées en 2019 par la même équipe, et il y a une surmortalité significative. Nous avons vu qu'il était associé à la même surmortalité que l'IC dans le post-infarctus, dans les cardiopathies ischémiques. Ici, c'est dans la fibrillation auriculaire a priori, avec les précautions dont parle Jean-Claude : quand on respecte les indications, on peut aboutir avec un médicament comme le sotalol à une surmortalité significative d'après les méta-analyses.

La FLECAÏNE est considérée comme étant le plus efficace – c'est une efficacité intermédiaire ; cela a été rappelé quand on oublie l'amiodarone qui est le plus efficace, mais avec ses effets secondaires, il passe souvent en 2<sup>nde</sup> intention -, mais il s'agit d'un critère intermédiaire. Il est considéré comme sûr en l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'ischémie et l'appui sur lequel une telle affirmation est fondée consiste uniquement dans des données observationnelles.

Les méta-analyses qui ont montré la surmortalité liée au sotalol ne peuvent absolument rien dire dans la mesure où aucun essai observé n'a été observé dans les études incluses avec la FLECAÏNE. Nous pouvons faire toutes les hypothèses, notamment de surmortalité, même les hypothèses les plus minimales : 5 % d'augmentation de la mortalité, ce serait quasiment invisible dans des essais cliniques ou des méta-analyses puissantes, mais cela peut faire froid dans le dos au regard de l'ampleur des prescriptions. Rien que sur la population française, les chiffres de la réévaluation précédente montraient que 400 000 patients prenaient de la FLECAÏNE chaque année. Cela pourrait aboutir à 400 décès par an, et avec des hypothèses de surmortalité plus élevée : jusqu'à 16 000 décès par an attribuables à la FLECAÏNE.

Le Professeur Deharo et Jean-Claude ont rappelé qu'il existe d'excellents registres, notamment le registre suédois dans lequel il est assez remarquable de voir que la FLECAÏNE est associée à la mortalité la plus faible et l'amiodarone la plus élevée, mais il s'agit, évidemment, d'un biais d'indication. On peut remarquer que le sotalol, dont on a montré à travers les essais cliniques qu'il était associé à une surmortalité par rapport à un placebo, est également associé à une mortalité nettement plus faible que l'amiodarone en l'absence de preuves.

Le groupe sans antiarythmique est celui composé des personnes les plus âgées. La FLECAÏNE est à 63 ans en moyenne contre 77 ans pour le groupe qui n'a pas d'antiarythmique. Il y a tout de même quelques infarctus du myocarde dans les patients sous FLECAÏNE, 1,5 %. Par contre, pour l'amiodarone, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque sont à 27,7 % et 43,3 % donc l'amiodarone porte en elle-même l'absence de contre-indication parce qu'on n'a aucun signal de surmortalité dans ces indications-là, l'insuffisance cardiaque et après l'infarctus. Par conséquent,

c'est effectivement dans ces indications-là que le médicament est légitime ; cela explique qu'il y ait une surmortalité apparente dans les études observationnelles. Lorsque ces études observationnelles essaient de prendre en compte ces différences liées au biais d'indication entre ces antiarythmiques, il n'y a aucune surmortalité observée, mais on peut imaginer qu'il y a un biais résiduel tout à fait probable dans ces observations.

Pour conclure, pour moi, dans la fibrillation auriculaire, nous sommes exactement dans la même situation que dans les années 80 où l'on s'intéressait aux troubles du rythme ventriculaire et que l'on prescrivait des antiarythmiques IC *larga manu* avant l'étude CAST. Ces médicaments sont maintenant admis comme étant efficaces et sûrs, mais l'efficacité repose essentiellement sur un critère SGG et la sécurité n'est absolument pas évaluée sérieusement pour la FLECAÏNE. Pour le sotalol, le signal existe, il est documenté donc il ne faut plus qu'il soit disponible, c'est clair. Pour la FLECAÏNE, la discussion est ouverte, mais pour moi, il est hors de question de prescrire un médicament dont je ne sais pas s'il tue dans cette indication alors que je sais parfaitement qu'il tue après infarctus. Le sotalol partage cette surmortalité démontrée après infarctus et dans la fibrillation auriculaire et je n'ai aucun argument sérieux, aujourd'hui, pour penser que la FLECAÏNE ne tue pas.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Jean-Claude a demandé un droit de réponse. Nous avons dépassé le temps consacré aux troubles supraventriculaires.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Oui, mais nous allons passer beaucoup moins de temps sur les autres indications. Je suivrai les avis de Jean-Claude sur le reste.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je suis d'accord avec le fait que la FLECAÏNE a une histoire compliquée ; c'est effectivement le seul des 3 antiarythmiques testés à avoir survécu au CAST. Je dois reconnaître que j'ai également été surpris d'apprendre que la FDA, pourtant très sourcilleuse sur la sécurité, avait accordé, en 1993, une AMM à FLECAÏNE en restreignant le champ de prescription avec des contre-indications très strictes. Notons tout de même que cette autorisation a été maintenue depuis quasiment 30 ans maintenant.

Faut-il définitivement condamner un médicament parce qu'il est mal né, qu'il a été évalué dans la mauvaise indication et dans une population à trop haut risque avec une posologie inadéquate ? Je ne le pense pas. Un certain nombre de médicaments largement utilisés aujourd'hui sont aussi très mal nés. Je vais prendre un exemple que François connaît aussi bien que moi : les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque.

Nous savons tous que jusqu'à la fin des années 90, les bêtabloquants étaient contre-indiqués – contre-indication formelle – dans l'insuffisance cardiaque parce qu'ils avaient été évalués dans des populations trop sévères à des posologies trop élevées et non progressives. Au début des années 2000, le concept a été relancé en testant de nouveaux bêtabloquants à faible posologie, augmentée très progressivement, et chez des patients moins sévères ; les classes IV avaient été

exclus. Aujourd'hui, vous savez comme moi que les bêtabloquants constituent, avec les IEC, le traitement de base de l'insuffisance cardiaque.

François veut nous démontrer que FLECAÏNE est un médicament dangereux, mais il utilise pour cela des données inappropriées du CAST qui avait été réalisé dans le post-infarctus chez des patients avec une dysfonction du ventricule gauche et une arythmie ventriculaire supressive. Nous ne sommes pas du tout dans le même cadre aujourd'hui, car il est question de fibrillation atriale, plutôt paroxystique que persistante, et de patients qui, par définition, n'ont ni coronaropathie avérée ni dysfonction VG.

Je n'accepte pas cet amalgame que fait François et qui m'étonne d'un méthodologiste distingué et que je respecte. À mon avis, les données actuelles n'ont rien d'inquiétant et je ne comprendrais pas que notre Commission rejette ce médicament que je continue à considérer comme utile et sûr si on respecte scrupuleusement les contre-indications.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci beaucoup, Jean-Claude. Je crois qu'on ne peut accepter que 3 questions brèves si des membres de la Commission souhaitent en poser. Est-ce qu'on parle des adultes et des enfants ou uniquement des adultes, Mathilde ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous parlons des adultes.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Ta question sera pour le jour où nous examinerons le problème chez les enfants.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est difficile pour nous parce que nous avons beaucoup de données et des avocats extrêmement efficaces dans un sens comme dans l'autre.

Le point d'achoppement est clairement la FLECAÏNE, sinon il y a une unanimité qu'on accepte bien.

Ne serait-il pas possible de demander d'avoir une étude sur la FLECAÏNE avec les big-datas dont nous disposons aujourd'hui sur le SNDS concernant la surmortalité éventuelle de la FLECAÏNE et bien encadrer les contre-indications d'utilisation ? Si nous suivons François, cela restreint énormément l'offre de soins et peut en contrecoup augmenter les techniques interventionnelles qui ont quand même aussi une certaine morbidité – mortalité, je suis incapable de le savoir – et une lourdeur de geste plus importante que le médicament.

Ma proposition serait d'avoir une étude observationnelle sur de grandes bases de données dont nous disposons maintenant à l'Assurance-maladie ou à l'INSERM pour le savoir.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci de ta suggestion, Bernard.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je pense que cela n'apportera rien puisque les registres suédois et danois donnent les réponses : on s'attend à ce que la FLECAÏNE soit associée à une surmortalité à travers

ce type d'observation, mais je pense que cela ne constituera pas un argument suffisant pour être certain qu'on ne tue pas.

J'ai déjà essayé de regarder dans l'EGB : les données sur la mortalité ne sont pas extrêmement inquiétantes sur la fréquence, par contre il y a une tendance à une augmentation de la mortalité dans le temps qui pourrait être liée, à mon sens, au fait que l'on élargit la population. Au départ on était extrêmement prudents et je pense qu'avec le message lénifiant que la FLECAÏNE est un médicament sûr et qu'il ne tue pas, on élargit l'indication. Et l'indication chez les personnes de 62 ans...

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'était ensuite de bien réaffirmer les contre-indications de prescription.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- De toute façon, nous le ferons.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Cela me paraît absolument essentiel, mais je pense que nous devons affirmer que nous n'avons aucune donnée solide permettant d'affirmer l'absence de surmortalité. Nous en avons pour le sotalol et les données sont en faveur d'une surmortalité, mais nous n'en avons aucune pour FLECAÏNE.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je ne suis pas d'accord, François. On ne peut pas dire qu'il n'y a pas de données.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Aucune mortalité n'a été observée avec la FLECAÏNE.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Justement !

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Dans le groupe contrôle non plus. Ils ont donné la FLECAÏNE à des patients qui ne mouraient pas, très bien, on ne peut rien dire de plus.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- C'est dans le cadre des contre-indications. Si tu sélectionnes une population plus jeune à faible risque qui n'a pas de coronaropathie, qui n'a pas de dysfonction du ventricule gauche – c'est le cadre actuel de prescription – effectivement, il n'y aura pas d'indices de surmortalité, mais plutôt des indices de sous-mortalité.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Étienne Lengliné demande la position des autres agents HT1 dans le monde. Avez-vous compilé cela sur la FLECAÏNE ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Cela reste l'antiarythmique le plus utilisé à travers le monde.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je ne sais pas si tu as l'information, mais nous n'avons pas de notion que cet antiarythmique n'est pas remboursé dans les autres pays. C'est un médicament ancien qui a l'AMM partout.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'ai été surpris par les chiffres aux États-Unis et ce que dit Jean-Pierre dans le tchat est intéressant : « *Not recommended for using patients with committed atrial fibrillation* ».

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- François, si je simplifie, votre inquiétude est vraiment sur une surmortalité qui apparaît dans des études, mais dans une zone de contre-indications, d'où l'importance que ces dernières soient bien connues et réaffirmées potentiellement par la Commission. Une façon de gérer cela ne serait-il pas précisément de le mettre en gros dans la stratégie thérapeutique, notamment sur ces contre-indications, en rappelant qu'il existe des éléments que ces contre-indications soient extrêmement formelles et qui doivent être plus que jamais respectées ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je pense que c'est un minimum ; il serait dommage de ne pas le faire. Cependant, je pense qu'il faudrait ajouter que nous n'avons aucune donnée rassurante sur des populations à faible risque, permettant d'affirmer qu'il n'y a pas de signal de surmortalité. Nous n'avons aucune donnée, à part en vie réelle, mais en vie réelle, on peut lui faire dire beaucoup de choses.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est ta position qui pourrait être gardée.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans la stratégie, il pourrait être expliqué que les données en vie réelle, dans la population de l'AMM, c'est-à-dire jeune, sans facteurs de risque, il n'y a pas de signaux de surmortalité, néanmoins à ce stade il n'existe pas non plus d'études, de type essai clinique, permettant d'être plus rassurants. Je me demande, tout de même, si cela relève pas de la place dans la stratégie plutôt que de la méthode d'évaluation.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Jean-Claude a dit quelque chose de très important sur la brièveté de l'intérêt démontré. Visiblement, un traitement de 1 mois ou 2 suffit, par conséquent, je pense que cela pourrait être une limitation intéressante.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- En post-cardioversion.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Si nous indiquons la limitation des contre-indications et la brièveté, François, tu acceptes de ne pas être complètement insuffisant ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Non, je n'accepte pas. Personnellement, je ne peux pas prescrire ce médicament, mais c'est ma position. Néanmoins, je pense que nous devons absolument, si ce n'est pas insuffisant, mettre ces garde-fous extrêmement précis.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous allons passer au vote parce que tout a été dit. Est-ce que nous votons classe par classe, ou médicament par médicament ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous devez voter médicament par médicament, mais vous avez également la possibilité, par exemple, de mettre au vote si vous voulez voter pour toute la classe IA dans son entièreté. Si c'est une majorité de « oui », nous pourrions procéder à un vote par classe.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous allons le faire pour la classe IA et pour la classe IC et la classe III, il faudra très probablement... peut-être que nous pourrions y arriver également pour la classe III. Qui est d'accord pour voter pour la classe IA dans son entièreté ?

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

Pour le vote par classe : 16 voix

Nos 2 experts nous proposent un SMR insuffisant, je vous laisse voter.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous votons pour l'hydroquinidine, la disopyramide et la cibenzoline, les 3 médicaments de la classe I.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : 16 voix.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour la rédaction, nous expliquerons la quantité très faible d'essais pour l'hydroquinidine et la disopyramide, et l'absence de recommandations, désormais, pour ces médicaments-là. Pour la cibenzoline, nous indiquerons également qu'il n'existe pas de données ; c'est un petit argument de plus.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Pour la classe IC, êtes-vous d'accord pour que nous regroupions le RYTHMOL et la FLECAÏNE ou préférez-vous voter séparément ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je pense qu'il faut voter séparément. Est-ce que tu fais la même recommandation pour RYTHMOL, Jean-Claude ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Tout à fait. Les deux produits sont très voisins et ont exactement le même profil. La seule différence c'est qu'il n'y a pas eu de CAST avec RYTHMOL, en dehors de cela, ce sont des produits très voisins. Il semblerait illogique d'avoir une évaluation différente pour ces deux produits. S'ils avaient tous les deux un SMR suffisant, il ne resterait plus que l'amiodarone comme antiarythmique, ce qui est tout de même un petit peu limité.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET.**- François, que penses-tu pour RYTHMOL ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je n'ai aucune donnée ; je ne pense rien. Pour moi, ce sont des médicaments qui tuent.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET.**- Donc, c'est ta position pour l'ensemble de la classe I.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Tu ne différencies pas RYTHMOL et FLECAÏNE, François ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Non, c'est la même chose, je ne différencie pas et je pense que c'est insuffisant pour les deux.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- François et Jean-Claude sont d'accord pour ne pas différencier ces deux médicaments, mais nous allons tout de même les voter séparément.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je suis désolée d'ajouter de la complexité, mais je pense que vous êtes obligés de voter pour suffisant ou insuffisant, et s'il y a une majorité de « suffisant », nous devons cranter.

*Il est procédé au vote par appel nominal pour RYTHMOL.*

SMR suffisant : 12 voix

SMR insuffisant : 2 voix

Abstentions : 2

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous allons cranter dans le cadre du SMR suffisant.

*Il est précédé au vote par appel nominal pour RYTHMOL.*

SMR important : 3 voix

SMR modéré : 13 voix

*Il est procédé au vote par appel nominal pour FLECAÏNE.*

SMR suffisant : 12 voix

ASMR insuffisant : 2

Abstention : 2

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- J'ai voté « abstention » parce que nous sommes inquiets sur la sécurisation des patients.

**M. le D<sup>r</sup> THIERRY.**- J'ai voté « abstention » avec une inquiétude sur les indications en vie réelle.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous passons au crantage du SMR.

*Il est procédé au vote par appel nominal pour FLECAÏNE.*

SMR Important : 2 voix

SMR modéré : 12 voix

SMR faible : 2 voix

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je souhaite que mon vote soit identifié pour l'insuffisant.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Monsieur Thierry, Madame Simonin et Monsieur GUEYFFIER, merci d'indiquer dans le tchat les motifs de vos identifications.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Il est bien clair que nous spécifierons les contre-indications : « *en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée* ».

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui, ainsi que la notion de brièveté de la prescription. Vous validerez, mais nous ferons un message qui reprend bien nos discussions.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons à SOTALEX pour un SMR suffisant ou insuffisant.

*Il est procédé au vote par appel nominal pour SOTALEX.*

ASMR insuffisant : unanimité

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons à CORDARONE. Nous pouvons peut-être nous passer de la première partie du vote, puisque tout le monde a l'air de considérer que le médicament est nécessaire, et cranter tout de suite.

**Intervenant.**- Pas d'opposition.

*Il est procédé au vote par appel nominal pour CORDARONE.*

SMR important : unanimité

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je suis en train de regarder vos tchats et pour l'adoption nous allons essayer de voir dans quelle mesure nous pourrions demander au moins une étude d'usages sur la FLECAÏNE et le RYTHMOL à partir du SMDR. Ce serait intéressant de creuser ce que nous pouvons demander en termes d'usages, ne serait-ce que pour vérifier, dans la mesure où vous émettez un *warning* sur les contre-indications, si les prescriptions sont bien dans l'AMM aujourd'hui.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Oui, et quelle est la durée de leur prescription ; ce serait également très intéressant.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous allons vous proposer un libellé d'étude post-inscription sur la base potentiellement du SMDR. La demande d'étude sera faite auprès du laboratoire sur les durées de prescription et la typologie de patients traités pour que vous puissiez surveiller ce qui se passe au regard des discussions.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Le plus gros étant fait, il nous reste le travail sur les troubles du rythme ventriculaire. Je vous propose de se mettre directement sur le tableau qui est proposé par les services, ce qui permet de mieux éclairer la discussion.

#### **b. Troubles du rythme ventriculaires – traitement**

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Nous abordons dans un premier temps le traitement. Seuls les antiarythmiques de classe IC et IA, hormis la cibenzoline, ont l'AMM d'un traitement des troubles

de rythme ventriculaire invalidants en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou de coronaropathie avérée.

L'amiodarone et le sotalol n'ont pas l'AMM dans le traitement des troubles ventriculaires.

Monsieur Daubert vous précisera la stratégie.

Aucune donnée issue de la recherche bibliographique n'a été retenue avec les antiarythmiques ayant l'AMM dans cette indication. D'autre part, aucune donnée historique robuste n'est disponible.

Les conclusions actuelles sont un SMR important pour les antiarythmiques de classe IC et modéré pour les IA. Le laboratoire revendique le maintien de ces conclusions.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Lorsqu'on parle de traitement, il ne s'agit pas de la réduction d'un trouble du rythme soutenu comme tout à l'heure pour la fibrillation atriale, mais un traitement continu pour des extrasystoles ventriculaires fréquentes ou des tachycardies ventriculaires non soutenues symptomatiques.

Dans ces indications, il faut bien dire que les preuves sont limitées. Les recommandations internationales sont essentiellement basées sur des consensus d'experts et se limitent, aujourd'hui, aux patients avec dysfonction ventriculaire gauche, à certaines formes de cardiomyopathies arythmogènes et à la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

L'amiodarone, avec les précautions d'usage habituelles, est en balance avec les techniques ablatives.

Je le répète, les preuves sont très limitées dans ce domaine et je ne suis pas sûr qu'il faille valoriser les produits dans cette indication en particulier.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- La proposition serait donc un SMR insuffisant pour les 2 classes, IA et IC ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Oui, globalement. RYTHMOL et FLECAÏNE sont assez utilisés dans le traitement – c'est un peu paradoxal pour FLECAÏNE – des extrasystoles ventriculaires nombreuses ou de tachycardies ventriculaires non soutenues. Cependant, il n'existe pas de preuves cliniques solides venant d'essais cliniques randomisés ; il ne s'agit que de consensus d'experts.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> REGOS.**- Seriez-vous d'accord pour un SMR insuffisant dans cette indication pour les 2 classes IA et IC ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Cela me semble assez logique.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'ai dit que je suivrai Jean-Claude et là, je n'ai pas beaucoup de mal. J'insisterais simplement sur quelques paradoxes : en l'absence d'essais comparatifs randomisés dans cette indication, alors que nous sommes sûrs que dans la même indication, mais après infarctus, ces médicaments tuent, je suis surpris qu'ils soient encore sur le marché pour des

troubles du rythme ventriculaire, comme des extrasystoles. Cela fait partie des paradoxes de la cardiologie.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Pour les troubles du rythme ventriculaire, le seul traitement qui reste est un traitement hors AMM qui est l'amiodarone. C'est très clairement pour cela que nous voterions si nous votions un SMR insuffisant pour les classes IA et IC ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Oui, on peut le dire comme cela.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons donc au vote.

Y a-t-il une objection pour voter pour toute la classe IA ?

*Aucune demande d'intervention*

SMR suffisant ou insuffisant pour la Classe IA

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : unanimité

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons à la classe IC. Y a-t-il une objection pour voter pour les deux produits simultanément ?

*Réponse négative*

Nous allons donc voter pour RYTHMOL et FLUOCÉAINE.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je vous rappelle que RYTHMOL demandait un ISP ; nous verrons en fonction de vos votes.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : unanimité

### **c. Troubles du rythme ventriculaires – Prévention des récives hors canalopathies**

**[REDACTED], pour la HAS.**- Concernant les troubles du rythme ventriculaires, il s'agit de la prévention des récives de ces troubles.

Je vais vous présenter les nouvelles données disponibles et Monsieur Daubert détaillera la stratégie pour la prévention.

Seule la méta-analyse de Claro et al. a été retenue. Elle a évalué l'amiodarone dans la prévention des récives.

Les résultats de cette méta-analyse ont été non conclusifs puisqu'aucune différence n'a été démontrée sur la mort subite, la mortalité toutes causes, et la mortalité cardiaque par rapport au placebo ou à d'autres antiarythmiques de façon groupée. Cette méta-analyse présentait plusieurs limites méthodologiques.

D'autre part, aucune donnée récente sur les antiarythmiques IA et IC n'est disponible à ce jour dans la prévention des récurrences hors canalopathies.

Aucune nouvelle donnée n'a été retenue pour le sotalol, cependant il est important de rappeler qu'un essai clinique randomisé historique, l'étude SWORD, a mis en évidence une surmortalité avec d-sotalol, un des isomères du sotalol.

Les conclusions actuelles sont un SMR important pour tous les antiarythmiques, sauf la disopyramide et l'hydroquinidine qui ont un SMR modéré. Les laboratoires recommandent le maintien de ces conclusions.

**M. le Pr DAUBERT.**- Nous parlons ici de la prévention des récurrences de tachycardie ventriculaire, mais aussi de la prévention de la mort subite arythmique chez les patients à risque ; c'est un vaste domaine.

Il faut distinguer les tachycardies ventriculaires sur cœur apparemment sain, ce que l'on appelle les tachycardies idiopathiques. C'est vrai que les antiarythmiques de classe IC sont largement utilisés dans cette indication et demeurent recommandés en cas d'échec des bêtabloquants – du VÉRAPAMIL – prescrits en 1<sup>ère</sup> intention, mais le niveau de preuve est faible là encore. Il n'y a pas d'essai randomisé ; ce sont uniquement des données observationnelles.

Par ailleurs, le traitement médicamenteux est aujourd'hui en balance avec les techniques ablatives permettant d'obtenir un taux de guérison élevé au prix d'un faible risque de complications. Par conséquent, la place des antiarythmiques de classe I est aujourd'hui extrêmement limitée dans les tachycardies ventriculaires sur cœur apparemment sain.

Dans le cadre de tachycardies ventriculaires avec dysfonction du ventriculaire gauche, les guidelines laissent une place à l'amiodarone après optimisation du traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque avec les précautions d'usage habituelles. Le niveau de recommandations est de classe IIa. Cette stratégie ne vaut que si le patient ne réunit pas encore les critères d'éligibilité au défibrillateur automatique ou en cas de contre-indication ou de refus du patient d'un défibrillateur automatique.

Dans le cadre de prévention de la mort subite arythmique. Vous savez que 50 000 à 60 000 morts subites surviennent chaque année en France ; les 2 tiers ont une cause cardiaque. Le mécanisme est une arythmie ventriculaire dans 85 % des cas. Hors syndrome coronaire aigu, qui reste la cause majeure, les principales étiologies sont les cardiopathies ischémiques, le post-infarctus, et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection, AVC.

Les maladies électriques primitives, les canalopathies, représentent moins de 5 % des cas de mort subite.

La place des antiarythmiques dans la prévention de la mort subite arythmique a fait l'objet de nombreux ECR et de plusieurs méta-analyses. Dans les essais les plus récents, les antiarythmiques venaient en complément du traitement pharmacologique optimal de l'insuffisance cardiaque, en particulier les bêtabloquants dont les effets sur la mortalité globale et la mortalité arythmique sont aujourd'hui parfaitement démontrés.

### Amiodarone

Je ne suis pas tout à fait d'accord avec [REDACTED] sur le choix de la méta-analyse ; personnellement, j'aurais plutôt choisi la méta-analyse de Piccini qui est la plus complète et la mieux construite, à mon avis. Elle repose sur 15 ECR regroupant plus de 8 500 patients. Comparée au placebo ou à un comparateur actif, l'amiodarone réduit significativement le risque de mort subite avec un odds ratio de 0,71, et la mortalité cardiovasculaire avec un odds ratio de même niveau, 0,82. Par contre, il n'y a pas d'impact significatif sur la mortalité toutes causes.

Ces résultats sont obtenus au prix d'effets indésirables parfois graves liés à la toxicité thyroïdienne, pulmonaire et hépatique bien connue du produit. Dans les essais vs placebo, le taux d'arrêts de traitement pour effets indésirables sévères était 10 % plus élevé - 31,6 % vs 21,1 % dans les bras amiodarone par rapport au placebo.

### DL sotalol et d-sotalol

Il n'existe aucune preuve solide pour le sotalol. Le d-sotalol a été évalué dans l'essai SWORD. Après un suivi de 18 mois un excès de mortalité totale – RR à 1,65 – et de morts présumées arythmiques a été observé dans le groupe d-sotalol, provoquant l'arrêt prématuré de l'étude. Les classes I, nous n'en parlons pas parce que nous avons tout dit après avoir constaté les résultats du CAST et depuis CAST, tous les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués dans le post-infarctus et en cas de dysfonction VG.

Au total, seule l'amiodarone a démontré sa capacité à réduire le risque de mort subite et la mortalité cardiovasculaire chez ces patients à haut risque. Là encore, du fait de sa toxicité, son usage est principalement recommandé à titre temporaire chez les patients en attente d'implantation d'un DAI, ou en traitement prolongé chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un DAI ou qui refusent l'implantation.

En clair, seule l'amiodarone ressort.

**V. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.** - Tu proposes un SMR insuffisant pour tout le reste ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.** - Certainement pour le sotalol, nous l'avons vu, ainsi que pour les antiarythmiques de classe IA. Nous reparlerons tout à l'heure du SERECOR, de l'hydroquinidine, pour les canalopathies, mais dans le cadre du post-infarctus ou de l'insuffisance cardiaque,

certainement. Quant à RYTHMOL et FLECAÏNE, depuis le CAST, il est difficile de les rediscuter dans cette indication.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis d'accord avec la CORDARONE.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je voudrais préciser, puisque Jean-Claude a émis une réserve sur la méthode d'identification des essais cliniques – méthode validée et choisie -, de ne retenir que les essais cliniques et les données de niveau de preuve publiés depuis 2012, c'est-à-dire depuis la dernière évaluation de la CT. Les essais cliniques ont été sélectionnés de cette manière, il s'agit de la méthode assez classique à appliquer dans le cadre de grosses réévaluations.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Ce n'était pas une critique, mais juste une constatation. Comme les essais sur CORDARONE sont antérieurs à 2010...

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je voulais valider le fait que vous étiez d'accord avec la méthode ; c'est important. C'était plutôt une remarque qu'une contestation, je voulais en être certaine.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci Jean-Claude.

Y a-t-il des objections pour voter pour la classe IA dans son ensemble ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous pouvez mettre au vote pour savoir si vous êtes d'accord pour voter pour les Classes IA et IC ensemble.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- S'il n'y a pas d'objection, je suis tout à fait d'accord pour voter pour les classes IA et IC ensemble.

*Aucune demande d'intervention*

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il n'y a pas d'objection.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant pour les classes IA et IC : unanimité

Nous passons à la classe III pour laquelle nous allons dissocier SOTALEX et CORDARONE.

*Il est procédé au vote par appel nominal pour SOTALEX*

SMR insuffisant pour les classes IA et IC : unanimité

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons à CORDARONE.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Ne pourrions-nous pas cranter d'emblée ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Tout à fait.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Lorsque vous dites « cranter d'emblée », évidemment, nous pouvons voter un SMR insuffisant ou nous abstenir.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Bien entendu.

*Il est procédé au vote nominal pour CORDARONE.*

SMR important : unanimité

#### **d. Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur hors canalopathie**

**[REDACTED], pour la HAS.**- Ici, nous nous concentrons sur les « hors canalopathie ».

Seuls les antiarythmiques IC et IA, hormis la cibenzoline, ont l'AMM dans cette indication. Cependant, l'amiodarone et le sotalol qui sont hors AMM sont recommandés au niveau européen.

Monsieur Daubert vous précisera la stratégie dans cette indication.

Concernant les données hors canalopathie, aucun essai clinique randomisé récent ou méta-analyse récente réalisés dans la prévention des chocs d'un défibrillateur n'a pu être retenu avec les médicaments ayant l'AMM. Aucune donnée historique robuste n'est disponible.

Les conclusions actuelles sont un SMR important pour les IC et modéré pour les IA hormis la cibenzoline qui a un SMR important. Les laboratoires revendiquent le maintien de ces conclusions.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je voudrais juste appeler que le défibrillateur automatique implantable est le seul traitement d'efficacité démontrée pour prévenir la mort subite rythmique et réduire la mortalité globale chez les patients à haut risque. Chaque année, plus de 10 000 appareils sont implantés en France, en prévention secondaire ou en prévention primaire. On estime entre 40 000 et 50 000 le nombre de Français vivant avec un DAI.

Pour réduire un trouble du rythme menaçant – TV ou FV –, le défibrillateur dispose de 2 thérapies :

- L'ATP : séquences brèves de stimulation ventriculaire rapide ; cette thérapie indolore permet de réduire 90 % des TV ;
- Le choc électrique interne : douloureux et anxiogène, même pour une intensité réduite (30-40 J). Un choc électrique peut être « approprié » se déclenchant à juste titre sur une TV-FV ou « inapproprié » se déclenchant sur une tachycardie supraventriculaire reconnue par l'appareil comme TV, ou du bruit parasite.

Lorsqu'ils sont exceptionnels, au mieux uniques, et que le patient a été informé et préparé psychologiquement, les chocs électriques sont tolérés. Lorsqu'ils se répètent, ils peuvent créer

une importante invalidité avec un impact psychologique extrêmement majeur. La situation la plus grave est « l'orage rythmique » – jusqu'à 20 %/an des porteurs DAI –, véritable état de mal auto-aggravatif nécessitant une admission d'urgence en réanimation et engageant le pronostic vital.

Il est aussi démontré que les chocs itératifs, appropriés ou non appropriés, altèrent la fonction du ventricule gauche et constituent un facteur de risque indépendant de mortalité.

En conséquence, la prévention des chocs électriques non indispensables et la prise en charge de l'orage rythmique constituent un objectif majeur de traitement chez les patients avec DAI.

Il existe plusieurs moyens de prévention :

- L'optimisation de la programmation du défibrillateur. Aujourd'hui, nous avons des algorithmes très efficaces permettant de retarder la détection de l'arythmie et de favoriser la thérapie ATP par rapport au choc ;
- L'ablation de tachycardie ventriculaire en dernier recours, mais cette thérapie se développe rapidement et est tout à fait efficace ;
- Les médicaments.

Malheureusement, les deux médicaments les mieux évalués pour cette indication n'ont pas demandé d'AMM, ce qui est tout de même un peu paradoxal. J'en reparlerai très rapidement en citant seulement l'étude OPTIC qui a randomisé 412 patients en 3 groupes : bêtabloquant seul, sotalol et amiodarone + bêtabloquant.

Après un suivi de 1 an, le risque de choc était significativement réduit avec amiodarone + bêtabloquant *versus* bêtabloquant seul avec un hazard ratio à 0,27, et *versus* sotalol. Par conséquent, l'amiodarone + bêtabloquant fait beaucoup mieux que le sotalol seul avec un hazard ratio à 0,43 %. La différence n'était pas significative pour sotalol *versus* bêtabloquant.

Le taux d'arrêt de traitement à 1 an était de 18,2 % pour l'amiodarone, 23,5 % pour sotalol et 5,3 % pour le bêtabloquant seul.

La méta-analyse très récente de Kheiri a agrégé les données de 22 ECR va dans le même sens : par rapport au comparateur, l'amiodarone réduit significativement le risque de récurrence de TV avec une réduction du risque absolu de 23 % ainsi que des chocs électriques. Comparé à l'amiodarone, le sotalol est associé à un risque accru de TV et de chocs.

Très clairement, c'est l'amiodarone qui fonctionne. Le sotalol éventuellement un peu, mais ces 2 produits n'ont pas demandé l'AMM dans cette indication. Les produits qui l'ont demandé sont la quinidine et l'hydroquinidine avec un niveau de preuve très faible dans la population générale, mais qui s'avère tout à fait intéressant et extrêmement efficace dans la sous-population des canalopathies et plus précisément des Brugada.

Là encore, la CORDARONE est éligible, il faudrait lui donner un SMR important. Malheureusement, il ne l'est pas, donc je propose un SMR important dans les indications générales aussi bien pour les IA que pour les IC.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis d'accord.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Êtes-vous d'accord pour regrouper les classes IA et IC dans les votes ?

*Aucune demande d'intervention*

Nous procédons au vote pour la prévention des chocs hors canalopathies dans les classes IA et IC comprenant SERECOR, RYTHMODAN, RYTHMOL et FLECAÏNE.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant pour les classes IA et IC : 16 voix

#### **e. Canalopathies – Maladies rares**

██████████, pour la HAS.- Nous allons faire maintenant un focus sur les canalopathies qui sont des maladies rares et génétiques associées à des arythmies ventriculaires graves, que les patients soient ou non appareillés d'un défibrillateur.

#### **Tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques, communément appelées TVPC**

Un essai clinique randomisé récent a été retenu dans la prévention des récurrences des troubles ventriculaires chez les patients atteints de TVPC. Cette étude de Kannankeril a mis en évidence un effet positif de la flécaïnide versus placebo dans la prévention des récurrences TV.

Il n'existe pas de données sur les autres antiarythmiques. Les recommandations européennes préconisent la FLECAÏNE en association des bêtabloquants dans la prévention des récurrences des troubles ventriculaires dans cette pathologie.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je ne suis pas sûre que tout le monde autour de la table connaît le problème des canalopathies donc je vais en dire quelques mots en général.

Il s'agit de maladies électriques préventives, c'est-à-dire que ce sont des sujets jeunes sans cardiopathie structurale et à haut risque de mort subite par tachycardie ou fibrillation ventriculaire. Ces maladies génétiques rares, ayant une prévalence de 0,5 à 2/1 000 dans la population selon la canalopathie, sont liées à des mutations sur des gènes codant pour les protéines régulant le fonctionnement d'un ou plusieurs canaux ioniques voltage-dépendants. La plupart des canalopathies ont une signature électrique permettant de les identifier facilement sur un ECG de surface.

Les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques sont un peu particulières, car l'ECG de repos est normal, et l'arythmie ne survient que dans des situations de stress, en

particulier l'effort. Cette particularité est utile puisqu'elle permet d'évaluer l'efficacité des médicaments assez simplement.

Les patients avec canalopathie sont pris en charge par des centres de référence et de compétences des maladies rythmiques héréditaires, donc il s'agit d'un encadrement très particulier. Le traitement chez ces patients va de l'abstention-surveillance pour les patients à bas risque, au défibrillateur chez les patients à haut risque, en particulier ceux ayant été victimes d'un arrêt cardiaque et qui ont eu la chance d'être ressuscités.

Compte tenu de la rareté de la pathologie, mais de l'extrême sévérité des événements cliniques, la recommandation repose principalement sur des études de cohorte. C'est dit, certaines indications, en particulier pour les TVPC, sont fondées sur des modèles expérimentaux montrant la correction du dysfonctionnement canalaire sous l'effet d'antiarythmiques de classe I – c'est le cas de la flécaïnide. Ces observations ont servi de rationnel à l'ECR [REDACTED] à l'instant, qui a montré que FLECAÏNE + bêtabloquant réduisait significativement la charge arythmique d'effort, comparativement au bêtabloquant seul.

Il existe une forte présomption d'efficacité des quinidiniques, en particulier de SERECOR sur la base d'études observationnelles concordantes.

Un ECR en double insu *versus* placebo a été entrepris en France, mais il n'a malheureusement pas pu être mené à terme en raison d'un recrutement insuffisant et d'un taux d'événements plus faible que celui qui était anticipé. Dans la population incluse et surveillée, tous les événements rythmiques sont survenus dans le bras placebo et il n'y en a eu aucun dans le bras hydroquinidine. Cela confirme les difficultés majeures pour réaliser des ECR dans ces populations.

Les spécialistes français des canalopathies jugent l'hydroquinidine indispensable dans cette indication, même si le niveau de preuve n'est pas à la hauteur.

Les traitements pharmacologiques que je propose de favoriser sont :

- SERECOR dans le syndrome de Brugada avec un SMR modéré ;
- FLECAÏNE en association avec un bêtabloquant dans les TVPC avec un SMR important %.

[REDACTED], pour la HAS.- Il était prévu de voter canalopathie par canalopathie.

M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.- Selon les discussions et les propositions de Monsieur Daubert, nous avons pensé que nous pouvions faire l'antiarythmique proposé et voter de façon groupée dans les autres antiarythmiques, si vous le souhaitez.

M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.- Cela concerne maintenant la FLECAÏNE ?

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Si vous êtes d'accord, selon ce qu'a dit Monsieur Daubert, nous pouvons effectivement proposer un vote pour la FLECAÏNE puis un vote pour les autres antiarythmiques qui ont l'AMM. C'est une façon de résoudre le vote.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Le SMR proposé par nos deux experts pour FLECAÏNE est important. Nous allons voter pour FLECAÏNE dans un premier temps, et pour les autres antiarythmiques dans un second temps.

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Monsieur Daubert, avez-vous proposé un SMR important ou modéré ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je pense que nous pouvons grader « important » jusqu'à un modèle expérimental montre la correction de la maladie canalaire avec la FLECAÏNE ; c'est rare. Par ailleurs, cet essai contrôlé est de petite taille, mais est tout à fait probant sur la charge arythmique réduite avec la FLECAÏNE associée aux bêtabloquants.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je maintiendrai « modéré ».

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- La surmortalité que nous avons évoquée précédemment dans un tout autre contexte est-elle liée au contexte pathologique ou à la molécule elle-même ? Il s'agit d'un traitement que les gens vont probablement avoir au long cours. A-t-on une idée sur la surmortalité éventuelle de cette molécule dans ce contexte-là ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Encore une fois, je préférerais suivre un spécialiste dans la mesure où ce sont vraiment des affaires de spécialistes. Par contre, sur le plan épidémiologique, est-ce que ces patients sont éligibles à un défibrillateur automatique implantable ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Uniquement si le traitement médical n'est pas bon.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Si le traitement médical augmente le risque, nous ne pourrions pas le montrer.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Un essai clinique a démontré qu'il réduisait le risque de façon hautement significative. C'est une stratégie générale dans les canalopathies dans la mesure où il s'agit de sujets jeunes qui vont devoir vivre toute leur vie avec un défibrillateur. François connaît les complications potentielles du défibrillateur – infections, chocs inappropriés, etc. -, et si on peut se passer d'un défibrillateur au prix d'un traitement médical efficace et bien toléré, c'est tout de même hautement souhaitable.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'était pour être bien clair.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous avez mis un SMR modéré à la FLECAÏNE.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous passons au vote.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR modéré : 11 voix

SMR important : 4 voix

Nous passons maintenant aux autres antiarythmiques ayant l'AMM pour lesquels les rapporteurs proposent un SMR suffisant.

De quels antiarythmiques parlons-nous ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans la prévention des récidives, nous parlons de tous les autres antiarythmiques que nous voyons ; dans la prévention des chocs, il y a 4 antiarythmiques, dont 2 antiarythmiques de classe IA – dysopyramide et hydroquinidine – et les antiarythmiques de la classe IC – flécaïdine et propafénone.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous votons dans les indications de canalopathies.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans l'AMM.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : 15 voix

#### Canalopathie – Syndrome de Brugada

**[REDACTED], pour la HAS.**- Monsieur Daubert a précisé la stratégie dans le syndrome de Brugada.

Un essai clinique randomisé a été retenu, mais comme l'a précisé Monsieur Daubert, celui-ci avait des limites méthodologiques. Cependant, il a pu mettre en évidence la sécurité de l'hydroquinidine *versus* placebo dans la prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur. Il n'y a pas eu de données avec les autres antiarythmiques.

Les recommandations au niveau européen préconisent l'hydroquinidine dans cette indication.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je propose un SMR modéré puisque le niveau de preuve est un peu plus faible que la FLECAÏNE dans les TVPC, mais c'est aussi un médicament indispensable.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- François, êtes-vous d'accord pour SERECOR ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Oui, c'est bon.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous allons passer au vote pour SERECOR dans le syndrome de Brugada. Je vous propose de cranter directement le SMR si vous êtes d'accord.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR modéré : 15 voix

Nous passons maintenant aux autres antiarythmiques ayant l'AMM.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Ce sont exactement les mêmes que précédemment.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Les rapporteurs proposent un SMR insuffisant.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : 15 voix

### **Canalopathie – Syndrome de QT Long**

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Pour le syndrome de QT long, nous n'avons pu retenir aucun essai clinique dans cette pathologie. Cependant, la FLECAÏNE est recommandée dans le QT long uniquement de type 3 qui est très spécifique. Monsieur Daubert peut apporter plus de détails.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Il y avait simplement eu un petit essai clinique sur la FLECAÏNE dans le QT 3 qui n'était pas probant avec un très petit nombre de patients et des résultats non propres donc il n'y a pas de preuve solide.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- À ce moment-là, la FLECAÏNE et les autres antiarythmiques ayant l'AMM n'ont pas de preuve de leur efficacité.

Vous recommandez tous les deux un SMR insuffisant.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis d'accord.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous pourrions voter pour un SMR global pour le syndrome du QT long, comprenant la FLECAÏNE et les autres antiarythmiques.

*Aucune demande d'intervention*

Nous passons donc au vote.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : 15 voix

### **Canalopathie – Syndrome de QT court**

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Le Syndrome du QT court est très, très rare pour lequel aucun essai clinique n'est disponible, mais l'hydroquinidine ou le sotalol sont recommandés dans ce cas.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Il n'y a pas de preuve donc pour moi le SMR est insuffisant.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Insuffisant pour l'ensemble ; à la fois pour SERECOR et pour les autres antiarythmiques ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Tout à fait dans la mesure où il n'existe que quelques données observationnelles très pauvres et qui ne permettent pas de conclure.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Pouvons-nous voter sur l'ensemble des antiarythmiques dans cette indication ?

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Oui.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

SMR insuffisant : 15 voix

Abstention : 1

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous avons fini le marathon des antiarythmiques oraux.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il faut remercier tout particulièrement [REDACTED]

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Tout à fait. Un grand merci au service, à [REDACTED], [REDACTED] et Claire – les trois personnes les plus impliquées dans le travail -, Jean-Claude qui a fourni un énorme travail à la fois de compilation et de synthèse et François. Je crois que nous avons bien clarifié les choses et que maintenant, les choses sont un peu plus carrées qu'elles ne l'étaient au début de la matinée. Merci à tous.

**M<sup>me</sup> BROTONS, pour la HAS.**- Nous proposons une adoption le 22 juillet 2020, date à laquelle il faudra également voter l'ISP de RYTHMOL.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire