HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
16 SEPTEMBRE 2020

cibenzoline
EXACOR 300 mg, comprimé pelliculé sécable

Réévaluation

L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans la prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires et des troubles du rythmes 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 récidives 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 récidives 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 la cibenzoline n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récidives de fibrillation atriale, au regard des alternatives disponibles, du fait de l'absence de nouvelles données robustes qui démontreraient son intérêt clinique en termes de morbi-mortalité ou de prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires, de son profil de tolérance marqué par des effets indésirable fréquents (notamment pro-arythmiques).

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 récidives.

- Prévention des récidives des autres tachycardies supraventriculaires

La stratégie thérapeutique de prévention des récidives 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 bétabloquants 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 :

La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récidives des autres tachycardies supraventriculaires.

2. Prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires

À l'exception de certaines maladies cardiaques particulières, la prévention des récidives 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 bétabloquants, les recommandations européennes mentionnent les antiarythmiques. Les médicaments antiarythmiques sont utilisés 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 2ème intention des TV idiopathiques récurrentes, après échec du traitement pharmacologique.
- L'ablation est habituellement réalisée par voie percutanée (cathétérisme endovasculaire), rarement per voie sous-épicardique 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 :

La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récidives des troubles ventriculaires.

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'automaticité et de conduction du tissu cardiaque. Les objectifs du traitement antiarythmique sont de rétablir un rythme régulier, de prévenir les récidives 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[1]) :

- 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 (bétabloquants adrénergiques) : acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol, pindolol et propranolol.
- Classe III (bloqueurs des canaux potassiques) : sotalol, amiodarone, dronédarone et dofetilide.
- Classe IV (inhibiteurs calciques) : diltiazem (hors-AMM) et vérapamil.
- Autres antiarythmiques : digoxine.

[1] 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)[2], soit obtenu un avis défavorable au remboursement par la Commission de la Transparence (dronédarone)[3]. 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)[4].**
- **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 récidives des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,**
- **Le traitement et/ou la prévention des récidives 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[5], la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) pour les médicaments antiaryhmiques oraux de :
- classe IA était **modéré** dans les indications de l'AMM**,** excepté pour EXACOR (cibenzoline)[4] 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).

[2] Le dofetilide a obtenu une AMM européenne en 1999 mais a été retiré du marché français en 2004 à la demande du laboratoire.
[3] 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).
[4] 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.
[5] 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[6] 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 récidives des :
- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitorage.
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ».

03 POSOLOGIE

- « La posologie usuelle est de 260 mg par 24 heures, soit 2 comprimés à 130 mg.
- La posologie maximale est de 390 mg par 24 heures soit 3 comprimés.

Chez l'insuffisant rénal :
(Clairance de la créatinine comprise entre 10 et 40 ml/min).
La dose journalière sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min)	Dose (mg/kg/j)
20 < Clcr ≤ 40	3
10 < Clcr ≤ 20	2.5

La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée (voir rubrique 4.4).

Chez le sujet âgé :
Chez le sujet âgé et en cas d'antécédents ou de symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque, la posologie sera réduite à 130 mg par 24 heures soit 2 comprimés à 65 mg (ou 2 fois un demi comprimé à 130 mg).
La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4). »

[6] 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).

◗ La spécialité EXACOR (cibenzoline) entre dans le cadre d'un traitement préventif des récidives des troubles du rythme supraventriculaires.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de la cibenzoline est mal établi dans la prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires compte tenu :
- de l'absence de nouvelles données robustes démontrant son intérêt clinique en termes de morbi-mortalité ou de prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires,
- 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).

◗ La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récidives 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,
- de l'absence de nouvelle donnée robuste démontrant un impact sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, ou l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

EXACOR (cibenzoline) 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 EXACOR (cibenzoline) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la prévention des récidives de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

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 récidives de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche » 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.

◗ La spécialité EXACOR (cibenzoline) entre dans le cadre d'un traitement préventif des récidives des tachycardies ventriculaires.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de la cibenzoline est mal établi faute de données cliniques robustes sur la morbi-mortalité dans la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires.

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

◗ La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

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,

EXACOR (cibenzoline) 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 EXACOR (cibenzoline) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la prévention des récidives 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 les tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital et dans les tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche » 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.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	EXACOR 130 mg, comprimé pelliculé sécable B/30 (CIP : 34009 334 502 4 3)
Demandeur	LABORATOIRE X.O
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 30/12/1991 Rectificatifs d'AMM du : - 05/12/2006 : changement du titulaire de l'AMM de PFIZER à EREMPHARMA - 07/11/2017 : changement du titulaire de l'AMM de EREMPHARMA à LABORATOIRE X.O
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01B Antiarythmiques, classe I et III C01BG Autres antiarythmiques de classe I et III C01BG07 Cibenzoline