



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2011

MULTAQ 400 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP 399 016-7)
B/100 (CIP 576 442-3)

Laboratoires Sanofi Aventis France

Dronédarone

Code ATC : C01BD07

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 26 novembre 2009 (Rapporteurs Pays-Bas et Hongrie)
(étude d'interactions et PGR prévus)

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dronédarone

1.2. Indication thérapeutique

« MULTAQ est indiqué chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récives de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque (voir rubrique 5.1 du RCP)»

1.3. Posologie

« Le traitement par MULTAQ peut être initié en ambulatoire.

La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour chez l'adulte au moment des repas :

- un comprimé le matin
- un comprimé le soir.

Le jus de pamplemousse ne doit pas être pris lors d'un traitement par MULTAQ (voir rubrique 4.5 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante sera prise à l'heure habituelle et ne devra pas être doublée.

Le traitement par antiarythmique de classe I ou III (tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol, l'amiodarone) doit être arrêté avant l'initiation de MULTAQ (voir rubriques 4.3 et 5.1 du RCP).

Population pédiatrique : Il n'y a aucune expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. En conséquence, MULTAQ n'est pas recommandé dans cette population.

Sujets âgés : L'efficacité et la tolérance ont été similaires chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Bien que l'exposition plasmatique chez les femmes âgées ait été augmentée dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des sujets sains, un ajustement posologique n'est pas considéré nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : En l'absence de données, MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (CICr) <30 ml/min) (voir rubrique 4.3 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les autres patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). »

1.4. Contre-indication

- « • Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés ou maladie du sinus (à l'exception des patients appareillés avec un stimulateur cardiaque en activité)
 - Bradycardie <50 battements par minute (bpm)
 - Patients présentant des conditions hémodynamiques instables incluant les patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minime (correspondant aux patients de classe IV NYHA et de classe III NYHA instables)

- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la télichromycine, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir (voir rubrique 4.5 du RCP).
- Médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et certains macrolides oraux, les anti-arythmiques de classe I et III (voir rubrique 4.5 du RCP).
- Intervalle QTc Bazett \geq 500 millisecondes
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (CICr $<$ 30 ml/min). »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

C	: Système cardiovasculaire
C01	: Médicaments en cardiologie
C01B	: Antiarythmiques, classe I et III
C01BD	: Antiarythmiques, classe III
C01BD07	: Dronédarone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique et à même visée thérapeutique :

Antiarythmiques du Classe III : amiodarone (CORDARONE et génériques).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres anti-arythmiques :

Classe I : cibenzoline (CIPRALAN, EXACOR), disopyramide (RYTHMODAN, ISORYTHM et génériques), flécaïnide (FLECAINE et génériques), propafénone (RYTHMOL), hydroquinidine (SERECOR).

Classe II (bêtabloquants) : acébutolol (SECTRAL et génériques), aténolol (TENORMINE et génériques), métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN et génériques), nadolol (CORCARD), oxprénolol (TRASICOR), pindolol (VISKEN), propranolol (AVLOCARDYL, HEMIPRALON et génériques).

Classe II/III : sotalol (SOTALEX et génériques).

Classe IV (inhibiteurs calciques) : vérapamil (ISOPTINE et génériques).

Digitaliques : digoxine (DIGOXINE NATIVELLE, HEMIGOXINE NATIVELLE).

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 2 juin 2010 (Inscription)

SMR :

Le rapport efficacité / effets indésirables de MULTAQ est modéré.

MULTAQ est un traitement à visée préventive.

MULTAQ est à utiliser chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de FA ou actuellement en FA non permanente. MULTAQ est contre-indiqué chez les patients insuffisants cardiaques classe III instables ou IV et n'est pas recommandé chez les patients avec une FEVG <35%.

Le service médical rendu par MULTAQ dans cette indication est important.

ASMR :

MULTAQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'amiodarone dans la prise en charge des patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente mais représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

4 DONNEES DE PRESCRIPTION

Au 31 décembre 2010, MULTAQ était commercialisé dans 30 pays, dont la France depuis le 25 octobre 2010.

Entre sa première commercialisation aux Etats-Unis en juillet 2009 et le 30 septembre 2010, le laboratoire estime que 182 000 patients au total ont été traités par MULTAQ. En France, au 31 janvier 2011, cette estimation est de 16 000 patients (IMS Sell out data extrapolées).

Dans l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie¹, 127 personnes ont été exposées à MULTAQ (remboursement d'au moins une boîte) entre le 27 octobre 2010 et le 22 février 2011. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française² permet d'estimer à 16 877 (Intervalle de confiance IC 95 % : [13 942 ; 19 812]) le nombre de personnes exposées à MULTAQ sur cette période.

¹ L'EGB est un échantillon représentatif au 1/97^{ème} de l'ensemble des bénéficiaires du régime général. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. Il regroupe actuellement plus de 530 000 bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants (régime général) et doit à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans.

² L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation basé sur les éléments suivants : l'EGB est représentatif au 1/97^{ème} de la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie et les bénéficiaires du régime général représentent 73,5% de l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (Points de repère de l'Assurance Maladie. N°25 Septembre 2003). Les effectifs obtenus dans l'EGB ont été multipliés par un coefficient de 132 (97*1/0,735) pour obtenir les effectifs extrapolés au niveau national.

5 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission de la Transparence de réévaluer la spécialité MULTAQ (dronédarone), considérant les données de pharmacovigilance récentes mentionnant en particulier la survenue d'événements indésirables graves de type hépatique, le laboratoire Sanofi-Aventis a déposé des données cliniques destinées à réévaluer le service médical rendu de cette spécialité.

Le dossier déposé comporte notamment :

- une note de synthèse comprenant 61 références bibliographiques,
- un résumé des données de tolérance hépatique,
- deux rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR 1 et 2) couvrant respectivement les périodes du 01/07/2009 au 31/01/2010 et du 01/02/2010 au 31/07/2010 ; le dernier PSUR couvrant la période du 01/08/2010 au 31/01/2011³ (avec les données post-commercialisation),
- le plan de gestion de risque,
- des résultats exploratoires d'une étude pharmaco-épidémiologique, prévue dans le plan de gestion des risques, réalisée à partir de la base de données américaines LabRx. Dans cette étude qui repose sur une cohorte de patients adultes atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire et débutant un traitement par dronédarone ou d'autres anti-arythmiques, 4 études cas-témoins nichées visant à comparer le risque de pneumopathies interstitielles, de neuropathies, de photosensibilité et d'insuffisance hépatique sévère chez les patients débutant un traitement par MULTAQ comparativement aux patients débutant un traitement par un autre anti-arythmique seront réalisées. A ce jour, le nombre (non renseigné) de patients exposés à MULTAQ dans cette cohorte depuis son lancement aux Etats-Unis en juin 2009 a été jugé trop limité par le laboratoire pour permettre une analyse de ces risques comparativement aux patients exposés aux autres anti-arythmiques. En conséquence, aucun résultat spécifique à MULTAQ ne peut être présenté dans cet avis.
- Le dossier de réponse à l'EMA dans le cadre de la procédure de l'article 20, déposé le 30 mars 2011 à la Commission de la Transparence.

Seules les données postérieures à l'avis rendu par la Commission de la Transparence en date du 2 juin 2010 sont prises en compte dans cet avis (nouvelles données).

³ Non disponible lors de l'examen le 27 avril 2011, ce PSUR a été transmis par le laboratoire à la Commission de la Transparence le 21 juin 2011.

5.1. Efficacité

5.1.1. Rappel des conclusions de l'avis d'inscription rendu par la Commission de la Transparence en date du 2 juin 2010

L'efficacité et la tolérance de MULTAQ ont été évaluées dans cinq études comparatives réalisées chez des patients avec fibrillation auriculaire et une étude comparative réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque.

Dans l'étude ADONIS, au cours des 12 mois de traitement, une réduction significative de 27,5% du risque de première récurrence de FA a été observée avec MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo : délai médian de survenue de la récurrence de 158 [80;252] jours versus 59 [22;96] jours, $p=0,0017$.

Dans l'étude EURIDIS, au cours des 12 mois de traitement, une réduction significative de 22% du risque de première récurrence de FA a été observée avec MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo : délai médian de survenue de la récurrence de 96 [61;133] jours versus 41 [16;87], $p=0,01383$.

Dans l'étude ERATO, après 14 jours de traitement, chez des patients avec FA permanente, une réduction significative de 11,7 bpm de la fréquence cardiaque moyenne a été observée avec MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo : réduction de la FC moyenne de -11,0 bpm [-13,5; -8,5] dans le groupe MULTAQ versus 0,7 bpm [-1,9; 3,3] dans le groupe placebo, $p<0,001$. La population de cette étude n'est pas conforme à l'AMM.

Dans l'étude DIONYSOS, après 12 mois de traitement, le taux d'échec au traitement (première récurrence de FA ou l'arrêt de traitement prématuré pour intolérance ou manque d'efficacité) a été significativement plus important sous MULTAQ 400 mg x 2/j qu'avec amiodarone 600mg/200 mg/j : 75,1% versus 58,8%, différence 16,3%, $p<0,0001$.

Dans l'étude ANDROMEDA menée, à la demande de la FDA, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV⁴ de la classification NYHA) et une FEVG $\leq 35\%$, après 7 mois de traitement, le critère combiné (mortalité toutes causes, hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque), a été plus fréquent avec MULTAQ par rapport au groupe placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative. En revanche une augmentation significative de la mortalité a été observée dans le groupe MULTAQ ($n=25/310$) par rapport au groupe placebo ($n=10/317$), $p=0,027$. En conséquence, l'étude a été arrêtée prématurément 7 mois après la randomisation. Les résultats de cette étude ont conduit à la contre-indication de MULTAQ en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV de la classification NYHA ; chez les patients stables ayant présenté un épisode récent (1 à 3 mois) d'insuffisance cardiaque de classe III NYHA ou une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) $<35\%$, l'utilisation de MULTAQ n'est pas recommandée.

Dans l'étude ATHENA, chez les patients avec FA paroxystique ou persistante ou flutters auriculaires et facteurs de risques associés, une réduction significative du critère principal combiné (mortalité toutes causes et les premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire) a été observée, après 12 mois de traitement, dans le groupe MULTAQ par rapport au groupe placebo : 734 (31,9%) événements versus 917 (39,4%), 0,758 [0,688; 0,835], $p<0,001$. Ce résultat repose sur la réduction des premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire : 675 (29,3%) événements versus 859 (36,9%), 0,745 [0,673; 0,824], $p<0,001$. Cependant les hospitalisations ne peuvent être utilisées comme critère de substitution dans l'évaluation et les résultats partiels concernant la mortalité cardio-vasculaire résultant d'une analyse

⁴ 98% des patients inclus étaient de classe II et III.

secondaire doivent être considérés avec précaution. En raison de l'absence de différence sur la mortalité globale, il n'est pas possible de conclure à un effet préventif de MULTAQ sur la mortalité globale.

Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité toutes causes entre les deux groupes de traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées) troubles électrocardiographiques (bradycardie, allongement du QT), œdème périphérique, dyspnée, toux, vertiges, élévations des transaminases, élévation du taux de créatinine sérique.

Les interactions potentielles de MULTAQ (inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp) avec les autres médicaments utilisés dans le cadre de la prévention CV et notamment dans la FA sont nombreuses et complexes. L'existence d'un seul dosage pour MULTAQ, limitant l'adaptation posologique, représente un inconvénient pour la prise en compte de ces interactions dans la pratique.

Ces différents éléments rendent l'extrapolation des résultats des essais à la pratique, difficile.

Aucune étude comparant l'efficacité de MULTAQ aux autres anti-arythmiques que l'amiodarone n'est actuellement disponible.

5.1.2. Nouvelles données cliniques disponibles : Freemantle 2011⁵

Un rapport de cette méta-analyse avait déjà été déposé lors de la demande d'inscription initiale, mais n'avait pas été décrit dans l'avis en raison de sa non publication.

L'objectif de la méta-analyse de Freemantle, initiée et financée par les laboratoires Sanofi-Aventis, était de comparer l'efficacité de la dronédarone, de l'amiodarone, du sotalol, de la flécainide et de la propafenone en termes de mortalité, d'AVC, de récurrence de FA, d'incidence d'événements indésirables, d'arrêts de traitement pour événements indésirables et d'événements pro-arythmiques (mort subite, nouvel accès de FA, bradycardie, arrêt de traitement pour allongement du QT). Ces critères de jugement n'ont pas été hiérarchisés.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase et la Cochrane database sans restriction de date. Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées comparant l'efficacité de la dronédarone, de l'amiodarone, de la flécainide, de la propafenone et du sotalol par rapport à un placebo ou un des autres anti-arythmiques. Les études réalisées avec les anti-arythmiques de classe IA (quinidine, procainamide, disopyramide) n'ont pas été incluses compte tenu des résultats de la méta-analyse de Lafuente-Lafuente 2009⁶ (mise en évidence d'un sur-risque de mortalité de ces traitements par rapport au groupe contrôle).

Sur ces bases, 40 études ont été incluses (39 issues de la littérature et l'étude DYONISOS dont les résultats ont été tirés du dossier de la FDA) ; le nombre total de patients inclus n'est pas renseigné. Du fait de l'inclusion de l'étude ATHENA dans la méta-analyse, la dronédarone est la spécialité pour laquelle le plus grand nombre de patients a été inclus.

Parmi ces études, 18 ont renseigné la mortalité, 4 les AVC, 30 les récurrences de FA, 34 les arrêts de traitement dont 29 dus à des événements indésirables, 20 les événements indésirables et 13 les événements pro-arythmiques.

⁵ Freemantle et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone for the management of atrial fibrillation. Europace advance access published January 11, 2011.

⁶ Lafuente-Lafuente et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. The Cochrane Collaboration 2009.

Les résultats de cette méta-analyse en réseau nécessitent de prendre en compte les éléments de discussion suivants :

- L'approche utilisée (mixed treatment comparison) est adaptée, mais le comparateur de référence choisi dans ce travail est le placebo et non la dronédarone. En conséquence, cette méta-analyse ne peut pas permettre une comparaison valide de la dronédarone à l'amiodarone, au sotalol, au flecainide ou à la propafénone.
- Une méthode à effets aléatoires a été choisie a priori, ce qui semble indiquer une hétérogénéité fréquemment retrouvée pour les effets thérapeutiques, non détaillée pour chacune molécule et chacun critère de jugement considéré. Chaque fois qu'une hétérogénéité était constatée, les auteurs ont exclu de façon systématique les essais de moins de 100 patients, et ré-estimé la quantité d'effet de chaque molécule. D'autres approches complémentaires auraient pu être utilisées pour explorer les origines de l'hétérogénéité constatée.
- L'analyse de l'hypothèse de cohérence (i.e. cohérence des résultats sur l'ensemble du réseau de comparaison indirecte) n'a pas été réalisée.
- La plupart des critères de jugement considérés dans les essais inclus dans cette méta-analyse constituaient des critères de jugement secondaires des essais effectués dans la FA, donc potentiellement recueillis de façon incomplète et/ou adjudiqués de façon plus ou moins fiable.

Au total, et compte tenu des éléments de discussion ci-dessus, aucune conclusion formelle qui aurait pour objectif de comparer la dronédarone aux autres anti-arythmiques (amiodarone, sotalol, propafénone et flecainide) ne saurait être effectuée à partir de cette seule méta-analyse.

Dans cette méta-analyse, par rapport au placebo et chez des patients traités dans le cadre d'une FA, la dronédarone :

- ne semble pas entraîner de surmortalité totale,
- semble diminuer la probabilité de survenue d'AVC, mais le niveau de preuve de cet effet est insuffisant (cf. analyse post-hoc de l'essai ATHENA : Circulation. 2009 Sep 29;120(13):1174-80) ; un essai spécifiquement dédié est nécessaire.
- semble générer un surcroît d'effets pro-arythmiques par rapport au placebo.

5.2. Effets indésirables

Les données relatives aux effets indésirables de la dronédarone et des autres anti-arythmiques, issues du dossier déposé par les laboratoires Sanofi-Aventis, des RCP et de la recherche documentaire, sont développées ci-dessous.

Au cours de la première année de suivi, d'après les données issues de la base de pharmacovigilance de Sanofi Aventis (PSUR 1 et 2 du 1/07/2009 au 31/07/2010), environ 140 000 patients ont été exposés à MULTAQ et un total de 2120 cas de pharmacovigilance ont été enregistrés dont 730 cas graves inattendus.

Au cours de cette période, 44 décès ont été observés : 16 décès d'origine cardiaque, 3 morts subites, 1 hépatite fulminante, 1 Stevens Johnson, 1 pancréatite, 1 sepsis, 1 hémorragie cérébrale, 1 insuffisance rénale, 1 insuffisance respiratoire aiguë, 17 de cause inconnue. Parmi ces décès, environ la moitié des cas sont peu documentés.

A noter toutefois que 10 décès sont survenus dans le cadre d'une utilisation hors AMM de la dronédarone, majoritairement chez l'insuffisant cardiaque de classe III ou avec FEVG < 35% ou en cas de fibrillation auriculaire permanente.

Au cours des six derniers mois de suivi (PSUR 3 du 1/08/2010 au 31/01/2011), 147 972 patients ont été exposés à MULTAQ et un total de 1655 cas de pharmacovigilance ont été enregistrés dont 491 cas graves inattendus.

Hépatotoxicité

1. Données issues des PSUR

Depuis sa commercialisation en juillet 2009, un total de 237 cas d'atteintes hépatiques a été observé.

Au cours des 17 premiers mois de commercialisation (jusqu'au 21 novembre 2010, PSUR 1 et 2 et post-PSUR 2), un total de 155 cas d'atteinte hépatique a été observé : 87 cas hépatiques graves (46 cytolyses hépatiques, 5 atteintes mixtes et 9 atteintes cholestatiques) et 68 non graves, rapportés pour la plupart aux Etats-Unis et en Allemagne. Les atteintes hépatiques graves ont été observées en majorité dans les 90 jours suivant le début du traitement à l'exception de 3 cas plus tardifs (3 à 6 mois). **L'évolution de ces cas a été fatale pour 4 d'entre eux, non résolue dans 12 cas, favorable dans 46 cas, et inconnue dans 25 cas.**

Entre le 22 novembre 2010 et 31 janvier 2011, 82 nouveaux cas d'atteinte hépatique ont été : 54 cas graves (6 insuffisances hépatiques, 1 syndrome hépatorénal, 22 hépatites cytolytiques, 3 toxicités hépatiques, 6 atteintes hépatiques, 5 cholestases, 1 cholécystite, 1 jaunisse, 1 congestion hépatique, 1 stéatose, 1 trouble hépatique non déterminé, 6 altérations de la fonction hépatique) et 28 non graves. **L'évolution de ces cas a été fatale pour 4 d'entre eux, non résolue dans 6 cas, favorable dans 29 cas, et inconnue dans 14 cas.**

Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë ont conduit à une transplantation et sont à l'origine de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA :

- Premier cas : Patiente allemande de 69 ans traitée par dronédarone pour une tachycardie par ré-entrée récidivante (hors AMM) qui présentait une HTA, une coronaropathie stable, une BPCO et une mutation du facteur V de Leiden.
Après 4,5 mois de traitement, cette patiente a été hospitalisée à la suite de l'apparition d'un ictère, d'une coagulopathie, d'une élévation des transaminases (ALAT 1761 UI/l et ASAT 1984 UI/l) avec hyperbilirubinémie, malgré l'interruption du traitement 1 semaine avant son admission. Son atteinte hépatique a évolué vers une encéphalopathie hépatique.
- Second cas : Patiente américaine de 72 ans traitée par dronédarone pour FA paroxystique qui présentait un syndrome de Sjögren.
Après 6 mois de traitement, cette patiente a été hospitalisée à la suite de l'apparition de douleurs abdominales, d'une coagulopathie, d'une élévation des transaminases (ALAT 2141 UI/l et ASAT 2008 UI/l) et d'une hyperbilirubinémie. Cette atteinte hépatique a évolué vers une insuffisance hépatique aiguë.

Dans ces deux cas, l'examen anatomopathologique a révélé une nécrose hépatique. Par ailleurs, le bilan pré-transplantation n'a pas révélé d'autre étiologie, notamment virale. Ainsi, le rôle de la dronédarone n'a pu être exclu.

Les laboratoires Sanofi-Aventis ont sollicité trois experts hépatologues (Dr Dominique Larrey, James H Lewis et Willis C Maddrey) afin d'analyser ces 155 observations d'atteintes hépatiques (87 graves et 68 non graves). Si la majorité des cas d'hépatotoxicité présentaient d'autres étiologies alternatives possibles, dans 5 cas le rôle de la dronédarone a été jugé comme probable. Il s'agit des 2 cas de transplantation hépatique décrits ci-dessus et de 3 cas d'hépatite aiguë incluant en particulier un cas de ré-administration positive. Ces experts ont conclu à la possibilité d'une hépatotoxicité de la dronédarone.

En France, au total, les 40 cas d'atteintes hépatiques enregistrés dans le suivi de pharmacovigilance national réalisé par le CRPV d'Amiens jusqu'au 15 mars 2011, confortent

le signal d'un potentiel hépatotoxique de la dronédarone et justifient une surveillance étroite de ce risque. Dans un de ces cas il y a eu une cholestase avec cirrhose et poursuite de MULTAQ d'évolution fatale dans un contexte de choc cardiogénique ; dans tous les autres cas l'évolution a été soit favorable soit inconnue.

Le RCP de MULTAQ a été modifié en ce sens en date du 14/02/2011 et préconise dans ses « mises en gardes et précaution d'emploi » la réalisation de « tests de la fonction hépatique avant le début du traitement puis tous les mois pendant six mois, puis à 9 et 12 mois puis régulièrement par la suite ».

2. Données disponibles sur l'amiodarone

Données de pharmacovigilance

D'après les données issues de la base de pharmacovigilance internationale des laboratoires Sanofi-Aventis, entre octobre 1968 (date de commercialisation de l'amiodarone) et février 2011 (43 ans), 30 cas d'hépatites fulminantes ont été rapportées dont 4 encéphalopathies hépatiques. L'évolution a été fatale dans 13 cas, favorable dans 2 cas (dont une transplantation hépatique), en cours dans 10 cas, non spécifiée dans 5 cas. Parmi les cas survenus, 5 cas ont été observés en France dont 3 avec une issue fatale (2 en 2004 et 1 en 2006).

Rappel des données issues de la seule étude comparative vs amiodarone disponible : DYONISOS

Dans cette étude, randomisée en double-aveugle qui a comparé MULTAQ 400 mg x 2/j versus amiodarone (600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j), réalisée chez des patients avec FA suivis pendant 12 mois, des atteintes hépatiques ont été observées chez 4/249 patients (1,6%) du groupe dronédarone versus 3/255 (1,2%) du groupe amiodarone, dont 2 cas graves dans chacun des groupes.

Par ailleurs, des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez 30/248 (12%) versus 27/255 (10,6%). Avec des élévations au moins supérieures à 3N ont été observées :

- ALAT : 11/248 patients (4,4%) du groupe dronédarone versus 10/254 (3,9%) du groupe amiodarone,
- ASAT : 4/248 (1,6%) vs 3/254 (1,2%).

Données de la littérature

Les données disponibles de la littérature ayant spécifiquement étudié l'hépatotoxicité spécifique de l'amiodarone sont relativement limitées et s'articulent principalement autour d'analyses de cas cliniques individuels.

Néanmoins, une revue récente de la littérature de 2008⁷ précise qu'au cours de la première décennie d'utilisation de cette spécialité (date de première commercialisation 1968) un seul cas d'hépatotoxicité avait été rapporté.

Depuis la mise à disposition de cette spécialité, la fréquence d'anomalies des enzymes hépatiques des patients traités par amiodarone varie entre 14 à 82% en fonction des sources. Les atteintes hépatiques observées avec l'amiodarone sont généralement modérées et des cirrhoses ont été rapportées dans un nombre limité de cas. Des arrêts de traitement sont observés chez 20 à 40% de ces patients. Une relation effet/dose semble établie. Des hépatomégalies, des hépatites chroniques et des cholestases sont rarement rapportées. Les atteintes hépatiques sévères ont été rapportées chez 1 à 3% des patients traités par amiodarone. Dans cette revue, seuls 5 cas d'hépatites fulminantes ou de décès ont été documentés.

Par ailleurs, la base de données de l'OMS (VigibaseTM) qui s'appuie sur des rapports de cas (données issues d'Espagne, de Suède, des Etats-Unis et d'Europe) s'est intéressée spécifiquement aux spécialités potentiellement hépatotoxiques c'est à dire associées à des

⁷ Babatin et al. Amiodarone hepatotoxicity. Current Vascular Pharmacology, 2008,6:228-236.

DILI (drug-induced liver injury) ou à des ALF (acute liver failure). Ce programme de suivi des événements indésirables (Vigibase) a débuté en 1968. Dans le rapport de 2010⁸, 319 spécialités ont été identifiées comme potentiellement hépatotoxiques dont l'amiodarone pour laquelle 15 144 cas d'atteinte hépatique ont été rapportés dont 131 concernent des insuffisances hépatiques aiguës (Empirical Bayes Geometric Mean : 3,1 [IC 90% - 2,7 ; 3,6]).

Données issues du paragraphe « effets indésirables » du RCP de l'amiodarone

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés; ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques.

« Très fréquemment (> 10%) : Des élévations des transaminases, isolées et généralement modérées (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément ont été observées.

Fréquemment (> 1%): Des atteintes hépatiques aiguës avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement;

Très rarement : atteinte hépatique chronique lors des traitements prolongés. L'histologie est celle d'une hépatite pseudo-alcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés. »

3. Données disponibles pour les autres anti-arythmiques (source RCP)

Anti-arythmique de classe I

Cibenzoline (CIPRALAN, EXACOR) :

« Des cas d'hépatites aiguës et d'élévations des transaminases sériques ont été rapportés ».

Dysopyramide (RYTHMODAN, ISORYTHM et génériques)

« Des cas exceptionnels d'ictère cholestatique ont été observés. »

Flécainide (FLECAINE et génériques)

Aucune atteinte hépatique n'est rapportée dans le RCP.

Hydroquinine (SERECOR) :

« De rares cas d'atteinte hépatique d'origine immunoallergique, le plus souvent accompagnée de fièvre ont également été observés. »

Propafénone (RYTHMOL et génériques)

« Des cas d'hépatites, généralement cholestatiques ou mixtes, quelquefois aggravées d'ictère, ont été rapportés. L'atteinte peut survenir plusieurs jours après l'arrêt du traitement. L'évolution est généralement favorable dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. »

Anti-arythmiques de classe II/III : Sotalol (SOTALEX et génériques)

Aucune atteinte hépatique n'est rapportée dans le RCP.

⁸ Suzuki et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase. Drug Saf 2010;83:503-22.

Insuffisance cardiaque congestive

Depuis sa commercialisation en juillet 2009, un total de 353 cas d'insuffisance cardiaque congestive a été observé :

- Au cours de la première année de suivi, d'après les données issues de la base de pharmacovigilance de Sanofi Aventis (PSUR 1 et 2 du 1/07/2009 au 31/07/2010), un total de 151 cas d'insuffisance cardiaque congestive a été observé pour lesquels l'utilisation de la dronédarone a été considérée comme possiblement liée du fait d'une chronologie évocatrice entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement.
- Au cours des six derniers mois de suivi (PSUR 3 du 1/08/2010 au 31 janvier 2011), 202 cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés dont 35 cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (dans un délai médian de 15 jours) et 16 insuffisances cardiaques *de novo*. **L'évolution a été fatale dans 3 cas, non résolue dans 4, favorable dans 28 et inconnue dans 16 cas.**

En France, jusqu'à avril 2011, au total, les 19 cas de décompensation cardiaque, dont 13 graves, ont été enregistrés dans le suivi de pharmacovigilance national.

Ainsi, dans les conditions d'utilisation en vie réelle, une incidence significative de décompensation de la fonction cardiaque chez des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque connue de classe III ou de FEVG < 35% et sans épisodes récents d'insuffisance cardiaque (1 à 3 mois) a été observée.

Atteintes pulmonaires

Depuis sa commercialisation en juillet 2009, des atteintes pulmonaires ont été observées :

- Au cours de la première année de suivi, d'après les données issues de la base de pharmacovigilance de Sanofi Aventis (PSUR 1 et 2 du 1/07/2009 au 31/07/2010), un total de 155 dyspnées a été observé. Le nombre de dyspnée rapporté au cours des six derniers mois de suivi (PSUR 3 du 1/08/2010 au 31 janvier 2011) n'est actuellement pas disponible.
- Depuis la commercialisation, un total 21 cas de pneumopathies interstitielles potentiellement induites par la dronédarone, dont 2 d'évolution fatale, a été observé avec un délai d'apparition médian de 30 jours. Pour 12 d'entre eux, un traitement préalable par l'amiodarone a été retrouvé.

En France, au total, les 3 cas de pneumopathies interstitielles aiguës ont été enregistrés dans le suivi de pharmacovigilance national jusqu'au 15 mars 2011.

Un de ces cas concernait un patient préalablement traité par amiodarone qui, 5 jours après le changement de son traitement pour la dronédarone, a présenté une dyspnée sévère avec syndrome interstitiel bilatéral confirmé par radiographie. A l'arrêt de la dronédarone, l'état clinique a été amélioré et une réintroduction de la dronédarone a été décidée 3 jours plus tard. Cette réintroduction a entraîné une réapparition de la dyspnée nécessitant une hospitalisation en réanimation au cours de laquelle le diagnostic de pneumopathie interstitielle a été posé.

Ces cas semblent indiquer que ce risque connu avec l'amiodarone est aussi retrouvé avec la dronédarone.

5.3. Interactions médicamenteuses

Au cours de la première année de suivi, d'après les données issues de la base de pharmacovigilance de Sanofi Aventis (PSUR 1 et 2 du 1/07/2009 au 31/07/2010), un total de 64 cas d'augmentation de l'INR (dont 61 dus à une interaction avec les AVK) ont été observés avec dans 6 cas des hémorragies (1 cas dans le PSUR 1 avec un INR à 7,8 et 5 cas dans le PSUR 2 avec un INR moyen à 8,2) dont 1 majeure (anémie sévère).

Au cours des derniers six mois de suivi (PSUR 3 du 1/08/2010 au 31 janvier 2011), 6 cas supplémentaires d'interaction avec les anticoagulants (3 avec la warfarine et 3 avec les AVK) ont été observés dont un cas associé à une hémorragie.

En France, au total, 6 cas d'interactions médicamenteuses avec les AVK ont été enregistrés dans le suivi de pharmacovigilance national.

5.4. Conclusion

Les nouvelles données disponibles apportent les éléments suivants.

Depuis la commercialisation de la dronédarone en juillet 2009 et jusqu'au 31 janvier 2011, un total de 237 cas d'atteintes hépatiques a été observé.

Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë, qui ont conduit à une transplantation, sont à l'origine de la réévaluation en cours du rapport bénéfice/risque par l'EMA.

Les experts hépatologues sollicités par le laboratoire pour analyser les 155 premières observations d'atteintes hépatiques (issues des deux premiers PSUR et du post-PSUR 2) ont conclu à la possibilité d'une hépatotoxicité de la dronédarone.

Le potentiel hépatotoxique de la dronédarone à l'origine de cette alerte européenne est confirmé par les données du suivi national de pharmacovigilance.

Les données des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) disponibles mettent également en évidence :

- Une incidence significative de décompensation de la fonction cardiaque chez des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque connue de classe III ou de FEVG < 35% et sans épisodes récents d'insuffisance cardiaque ; ainsi, l'aggravation d'insuffisance cardiaque de stade I et II des patients traités par dronédarone ne peut être exclue.
- Des cas d'utilisation hors AMM de la dronédarone chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe III ou IV ou avec FEVG <35% qui confirment la crainte du non respect de cette contre-indication en pratique courante compte tenu de l'association fréquente de la FA et de l'insuffisance cardiaque notamment chez les patients les plus âgés.
- Un total de 21 cas potentiels de pneumopathies interstitielles.
- Des cas d'interactions avec les AVK qui confirment qu'une attention particulière doit être portée aux patients traités par AVK avant la mise en route d'un traitement par dronédarone et au cours du suivi.

Enfin, les données disponibles indiquent que les événements indésirables graves connus avec l'amiodarone, notamment pulmonaires, sont également retrouvés avec la dronédarone. Ainsi, l'administration de la dronédarone en relais de l'amiodarone augmenterait ces risques. Même si le RCP de MULTAQ précise que les traitements anti-arythmiques de classe I et III (dont l'amiodarone) doivent être arrêtés avant l'instauration de MULTAQ, le délai optimal d'instauration d'un traitement par dronédarone en relais de l'amiodarone, permettant de limiter ces risques, n'est à l'heure actuelle pas connu ; une étude (ARTEMIS) dont l'objectif est d'évaluer ce délai optimal est actuellement en cours.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de FA ou actuellement en FA non permanente, l'efficacité de la dronédarone a été établie en termes de maintien du rythme sinusal par rapport au placebo.

En termes de morbi-mortalité, l'efficacité de la dronédarone a été démontrée par rapport au placebo sur un critère combiné associant la mortalité toute cause et les hospitalisations d'origine cardiovasculaire⁹. Ce résultat repose uniquement sur la réduction des hospitalisations d'origine cardiovasculaire ; aucune différence significative n'ayant été observée en termes de mortalité toutes causes entre les deux groupes de traitement.

Les seules données versus comparateur actif disponibles reposent sur l'étude DYONISOS, dans laquelle le comparateur utilisé, l'amiodarone a été utilisée à la posologie de 600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j (non conforme à l'AMM). Dans cette étude, une moindre efficacité de la dronédarone a été observée par rapport à l'amiodarone en termes de récurrence de FA.

Depuis sa commercialisation en juillet 2009, 237 cas d'atteintes hépatiques dont 141 cas graves incluant 2 cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant conduit à une transplantation sont à l'origine de la réévaluation en cours du rapport bénéfice/risque par l'EMA. Ce potentiel hépatotoxique de la dronédarone est par ailleurs conforté par les données du suivi national de pharmacovigilance.

Au cours du suivi de pharmacovigilance, des atteintes pulmonaires ont été observées dont 21 cas de pneumopathies interstitielles potentiels qui semblent indiquer que ce risque connu avec l'amiodarone est également retrouvé avec la dronédarone.

Du fait de la surmortalité observée dans le groupe dronédarone par rapport au placebo dans l'étude ANDROMEDA, la dronédarone est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV NYHA contrairement à l'amiodarone. Le suivi de pharmacovigilance de la dronédarone a également mis en évidence une incidence significative de décompensation de la fonction cardiaque chez des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque connue de classe III ou de FEVG < 35% et sans épisode récent d'insuffisance cardiaque.

Les interactions potentielles de MULTAQ (inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp) avec les autres médicaments utilisés dans le cadre de la prévention CV et notamment dans la FA sont nombreuses et complexes et rendent son utilisation difficile. Au cours du suivi de pharmacovigilance, des interactions avec les AVK, associées à des hémorragies dans 9 % des cas, ont été observées.

Compte tenu des éléments précités, le rapport efficacité / effets indésirables de MULTAQ par rapport à l'amiodarone est faible.

MULTAQ est un traitement à visée préventive.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique : En termes de santé publique, le fardeau induit par la fibrillation auriculaire peut être considéré comme important du fait de sa prévalence

⁹ La moitié des hospitalisations ont été liées à des FA. Les causes exactes de ces hospitalisations (cardioversion, problème de prise en charge de l'arythmie...) ne sont pas connues dans la mesure où elles n'ont pas été collectées lors de l'admission à l'hôpital de ces patients. Selon l'EPAR (p45), les hospitalisations ne peuvent être utilisées comme critère de substitution dans l'évaluation.

élevée, estimée entre 0,4% et 1% dans la population générale, augmentant rapidement avec l'âge, et parce qu'elle constitue un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral ischémique¹⁰, d'insuffisance cardiaque¹¹ et de mortalité^{12,13}.

Le fardeau concernant le sous-ensemble de patients atteints d'une fibrillation auriculaire non permanente, sans insuffisance cardiaque de classe III et IV associée, susceptible de bénéficier d'un traitement par MULTAQ est toutefois modéré, en raison de la moindre gravité de leur affection et de leur nombre plus restreint.

La réduction de la mortalité cardiovasculaire à laquelle pourrait contribuer le produit constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Sur la base des résultats de l'étude DIONYSOS, MULTAQ s'est révélé moins efficace que l'amiodarone dans la prévention des récidives de fibrillation auriculaire. En termes de morbi-mortalité (étude ATHENA), MULTAQ a démontré une réduction significative d'un critère combinant le risque de première hospitalisation d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes, par rapport au placebo. Les résultats concernant la mortalité cardio-vasculaire doivent être considérés avec précaution compte-tenu du nombre limité d'évènements observés. Toutefois, en l'absence de données de morbi-mortalité comparatives par rapport aux autres anti-arythmiques, l'impact sur la morbi-mortalité d'un traitement par MULTAQ par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints de FA en France n'est pas quantifiable.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée, compte-tenu des doutes sur le respect en pratique médicale courante de la contre-indication du produit en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV NYHA en raison de la co-morbidité fréquente de la FA et de l'insuffisance cardiaque notamment chez les patients les plus âgés ou de l'évolution possible vers ces stades d'insuffisance cardiaque sous traitement (c.f. interruption prématurée de l'essai ANDROMEDA). Les cas rapportés par le système de pharmacovigilance confirment les conséquences graves liées à ce mésusage.

De plus, au vu des cas rapportés d'insuffisances hépatiques graves, de pneumopathies interstitielles et d'un nombre non négligeable de décompensations cardiaques, le profil de sécurité d'emploi de la dronédarone constaté dans les conditions réelles d'utilisation diffère de celui observé lors des essais cliniques. Un impact potentiellement négatif en termes de santé publique ne peut donc être exclu.

L'impact sur l'organisation du système de soins, y compris en termes d'hospitalisations évitées, reste difficilement quantifiable au vu de l'absence de données disponibles par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints de FA en France et du fait de la survenue d'effets indésirables graves justifiant une hospitalisation et une surveillance biologique régulière.

La spécialité MULTAQ ne semble donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu de ces nouveaux éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de MULTAQ.

Compte-tenu de la moindre efficacité de la dronédarone par rapport à l'amiodarone en termes de récurrence de FA, des effets indésirables graves préoccupants rapportés depuis la mise sur le marché de la dronédarone (en particulier des atteintes hépatiques, des pneumopathies interstitielles et des décompensations cardiaques) et des interactions médicamenteuses avec les autres médicaments utilisés dans le cadre de la prévention CV (notamment les AVK), la commission de la Transparence considère que le service médical rendu par

¹⁰ Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983-988.

¹¹ Stewart et al. A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am. J. Med.* 2002; 113: 359-364.

¹² Benjamin et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.

¹³ Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.

MULTAQ est insuffisant pour justifier le maintien de sa prise en charge par la solidarité nationale.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Sans objet

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet

6.4. Population cible

Sans objet

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et à la posologie de l'AMM.