



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**

**20 septembre 2006**

**CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule (IV)  
B/6 (CIP 319 997 6)**

**Laboratoires SANOFI AVENTIS**

amiodarone

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5143-5-8 du code de la santé publique.

Date du rectificatif d'AMM : 02 mars 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication « Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

amiodarone

### 1.2. Indications

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment :

- troubles du rythme auriculaire, avec rythme ventriculaire rapide ;
- tachycardies du Syndrome de Wolf Parkinson White ;
- troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants.

**Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.**

### 1.3. Posologie

L'amiodarone doit être administrée par voie veineuse centrale, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes où, en l'absence de voie veineuse centrale, la voie veineuse périphérique pourra être utilisée.

Concernant la voie d'abord et compte-tenu également de la situation dans laquelle s'applique cette indication, l'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.

- La dose intraveineuse initiale est de 300 mg (ou 5 mg/kg) dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement.
- Une administration intraveineuse supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) pourra être envisagée en cas de persistance de la fibrillation ventriculaire.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006 :

C : système cardiovasculaire  
01 : thérapie cardiaque  
B : antiarythmiques classe I et III  
D : antiarythmiques classe III  
01 : amiodarone

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

La lidocaïne est utilisée dans cette indication

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Cette extension d'indication est fondée sur les résultats de deux études qui ont évalué, en double aveugle, l'efficacité et la tolérance de l'amiodarone intraveineuse chez les patients ayant eu, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

##### **Etude ARREST (comparaison avec placebo)**

L'amiodarone a été comparée à un placebo, en double aveugle, chez des patients ayant un arrêt cardiaque survenu en dehors de l'hôpital à la suite d'une fibrillation ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire inefficace sur le plan hémodynamique et ayant résisté à au moins 3 chocs électriques externes et à l'administration d'adrénaline (1 mg intraveineux). Cette étude a porté sur 504 patients : 246 patients dans le groupe amiodarone (300 mg dilués dans 20 ml de dextrose à 5 % injecté dans une veine périphérique) et 258 dans le groupe placebo.

Le critère principal de jugement a été la survie avec une activité cardiaque spontanée à l'admission à l'hôpital.

Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les 2 groupes. Dans 84% des cas, l'arythmie documentée était une fibrillation ventriculaire. Une moyenne de 5 chocs a été délivrée avant l'administration du traitement étudié. L'intervalle moyen entre l'appel et l'arrivée du premier soignant a été d'environ 4.4 minutes et l'intervalle moyen jusqu'à l'administration du traitement à l'étude était d'environ 21 minutes.

Chez les 197 patients (39%) vivants lors de l'admission à l'hôpital, l'amiodarone a augmenté de façon significative la probabilité d'être admis et réanimé en service hospitalier : 44% dans le groupe amiodarone et 34% dans le groupe placebo ( $p=0,03$ ), soit un risque relatif de survie jusqu'à l'admission à l'hôpital a été de 1.6 (1.1 à 2.4,  $p = 0.02$ ) en faveur de l'amiodarone.

##### **Etude ALIVE - efficacité comparativement à la lidocaïne injectable**

L'amiodarone a été comparée en double-aveugle à la lidocaïne injectable, chez des patients ayant une fibrillation ventriculaire résistante à 3 chocs électriques, à l'administration intraveineuse d'adrénaline et à un choc électrique supplémentaire, ou bien présentant des récurrences de fibrillation ventriculaire après un choc électrique initialement efficace.

L'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse périphérique (5 mg/kg du poids corporel estimé, dilués dans 30 ml de dextrose à 5 %). La lidocaïne a été administrée à la posologie de 1,5 mg/kg à une concentration de 10 mg/ml. Si, après le choc électrique effectué à la suite de l'administration du produit à l'étude, il persistait une fibrillation ventriculaire, une seconde dose du produit était alors administrée (2,5 mg/kg d'amiodarone ou 1,5 mg/kg de lidocaïne).

Le critère principal a été la survie jusqu'à l'admission à l'hôpital (les patients décédés à l'arrivée n'étaient pas considérés comme admis à l'hôpital). Les critères secondaires incluaient notamment la survie à la sortie de l'hôpital et les événements indésirables.

Un total de 347 patients a été inclus ; la moyenne d'âge était de 67 ans. Les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables. La première arythmie documentée a été dans 79% des cas une fibrillation ventriculaire. L'intervalle moyen entre l'appel et l'arrivée du premier soignant a été de 7 minutes environ et l'intervalle moyen entre l'appel et le temps d'administration du traitement à l'essai a été de 25 minutes environ. Le nombre moyen de chocs avant l'administration du traitement à l'étude était d'environ 5 chocs dans chacun des 2 groupes. L'amiodarone a significativement augmenté les chances d'être admis et réanimé à l'hôpital (22.8% versus 12%,  $p = 0.009$ ) ; soit un risque relatif ajusté de survie jusqu'à l'admission hospitalière de 2.49 en faveur de l'amiodarone (intervalle de confiance 1.28 à

4.85,  $p = 0.007$ ). Il apparaît également une différence en faveur de l'amiodarone chez les patients qui n'ont pas de retour transitoire à une circulation spontanée (19.9% versus 10.9%,  $p = 0.04$ ). La différence entre les 2 groupes n'est significative que dans le groupe ayant présenté une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire hémodynamiquement inefficace.

### **3.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables et leur importance doivent être considérés dans le contexte du pronostic de cette pathologie ; ils sont considérés comme négligeables dans cette indication. Dans l'étude ARREST, l'hypotension et la bradycardie ont été les 2 effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par l'amiodarone injectable par rapport au placebo : Dans l'étude ALIVE, l'hypotension et la bradycardie ont été les 2 effets indésirables les plus fréquemment observés, avec une absence de différence significative entre les 2 groupes : 7% versus 4% en ce qui concerne l'hypotension, et 24% versus 23% en ce qui concerne la bradycardie, dans les groupes amiodarone et lidocaïne, respectivement.

### **3.3. Conclusion**

Deux études (ARREST et ALIVE) ont évalué, en double aveugle, l'efficacité et la tolérance de l'amiodarone intraveineuse chez les patients ayant eu, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes. L'amiodarone a augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes est une situation extrêmement grave qui met en jeu le pronostic vital.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques (la lidocaïne est recommandée mais n'a pas l'AMM dans cette indication).

Il s'agit d'un médicament de première intention (en cas de résistance aux chocs électriques externes)

Intérêt de santé publique :

L'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes représente un fardeau de santé publique important.

La réduction de la morbi-mortalité liée à cette situation pathologique constitue un besoin de santé publique.

Les résultats des études ont montré que l'amiodarone avait augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact sur la survie et sur les conditions de la survie des patients réanimés par CORDARONE.

Ainsi, compte tenu de l'absence de données sur l'état de santé des patients après réanimation par CORDARONE, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le rapport efficacité /effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important  
Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Il s'agit d'une extension d'indication qui précise mieux le contenu de l'ancienne indication et qui officialise une pratique recommandée par les sociétés savantes et déjà largement mise en pratique par les urgentistes en France.

En effet, CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule (IV), est le traitement de référence en cas d'échec de la défibrillation cardiaque et a une place importante dans la prise en charge de ces patients.

Néanmoins, en l'absence de données sur le suivi des patients, la Commission de la Transparence ne peut se prononcer sur l'ASMR de cette spécialité.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Lorsqu'un arrêt cardiaque survient en dehors de l'hôpital, le pronostic est en général très péjoratif : la plupart des séries rapportent que seuls environ 5% des patients sortent vivants de l'hôpital et 1/4 à 1/3 de ces 5% peuvent reprendre une activité avec un minimum de séquelles.

Dans ce cas, la lidocaine est traditionnellement utilisée ; les guidelines européens et US (European Society of Cardiology, 2005 ; Cardiac resuscitation , New Engl J Med, 2001) ne lui accordent qu'un « accord professionnel » en l'absence d'étude randomisée. En revanche, ces mêmes guidelines recommandent l'amiodarone dans cette indication. Depuis plusieurs années déjà, les SAMU et les médecins réanimateurs utilisent systématiquement le bolus d'amiodarone en cas de fibrillation ventriculaire résistant aux chocs électriques.

Des recommandations françaises sont en cours.

#### **4.4. Population cible**

Selon le rapport d'évaluation de l'AMM, cette extension d'indication officialise une pratique recommandée par les sociétés savantes et déjà largement mise en pratique par les urgentistes en France. Elle n'est donc pas de nature à modifier la population cible de cette spécialité.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication.