



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 juin 2010

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
(étude d'interactions et PGR prévus)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/60) et Collectivités (B/60 et B/100)

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dronédarone

1.2. Indication

« 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 récurrences 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 (ClCr) <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 ≥ 500 millisecondes
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 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. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de MULTAQ ont été évaluées dans le cadre de 7 études randomisées en double-aveugle (6 études versus placebo et 1 étude versus comparateur actif) :

- 5 études sur les paramètres électro-cardiographiques :
 - 1 étude de phase II : l'étude DAFNE dont l'objectif était de comparer trois doses de MULTAQ (400 mg x 2/j, 600 mg x 2/j, 800 mg x 2/j) à un placebo et de déterminer la dose minimale efficace de MULTAQ permettant de maintenir le rythme sinusal de patients après cardioversion pour FA, chez 199 patients suivis pendant 6 mois. Compte tenu de la méthodologie de cette étude (recherche de dose) et du nombre restreint de patients correspondant à la posologie validée par l'AMM (n=54), cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

- 4 études de phase III :

EURIDIS et ADONIS : études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo sur le maintien du rythme sinusal de patients après cardioversion pour FA ou flutter auriculaire (n= 612 et 625).

ERATO : étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo sur le contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients avec FA permanente au repos (n=174).

DIONYSOS¹ : étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de MULTAQ 400 mg x 2/j à l'amiodarone (600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j) sur la survenue de la première récurrence de FA ou d'un arrêt prématuré de traitement pour intolérance ou inefficacité chez des patients avec FA (n=504).

- 2 études de morbi-mortalité :

ANDROMEDA : étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo sur la réduction de la survenue de décès toutes causes ou d'hospitalisation chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (classe NYHA II à IV) et une FEVG ≤ 35%, (n=627).

ATHENA² : étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MULTAQ 400 mg x 2/j par rapport au placebo sur la réduction de la survenue de décès toutes causes ou de première hospitalisation de cause cardio-vasculaire chez des patients avec FA et facteurs de risques associés (n=4 628).

1 Le Heuzey « A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation : the DIONYSOS Study” J Cardiovasc Electrophysiol, pp 1-9.

2 Hohnloser et al. for the ATHENA investigator « Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation » NEJM 2009 ;360 :668-78.

3.1.1. Etudes sur les paramètres électro-cardiographiques

➤ Etudes versus placebo

Etudes EURIDIS et ADONIS³

Méthode : études comparatives MULTAQ 400 mg x 2/j versus placebo, randomisées en double-aveugle réalisées chez 625 (étude ADONIS) et 612 (étude EURIDIS) patients avec FA, suivis pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de 21 ans ou plus en rythme sinusal depuis au moins 1 heure et avec antécédent de FA documenté dans les 3 mois précédant la randomisation.

Traitements :

Etude ADONIS :

- MULTAQ 400 mg x2/jour, n=417
- Placebo, n=208

Etude EURIDIS

- MULTAQ 400 mg x2/jour, n=411
- Placebo, n=201

Les traitements associés étaient notamment :

- bêtabloquants : 52% dans ADONIS, 60% dans EURIDIS,
- IEC : 46% dans ADONIS, 50% dans EURIDIS,
- digitaliques : 24% dans ADONIS, 22% dans EURIDIS,
- inhibiteurs calciques : 25% dans ADONIS, 10% dans EURIDIS
- diurétiques : 34% dans ADONIS, 30% dans EURIDIS

Les anti-arythmiques de classe I et III (amiodarone) n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

Critère principal d'évaluation : délai de survenue (jours) de la première récurrence de FA/Flutter auriculaire définie par un épisode d'au moins 10 minutes et confirmée par 2 ECG ou TTEM (Trans Telephonic Electrocardiogram Monitoring) consécutifs, espacés de 10 minutes.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 1)

Tableau 1 : délai de survenue (jours) de la première récurrence de FA

	MULTAQ 400mg x 2/j	Placebo	Risque relatif [IC 95%]	p
Etude ADONIS				
nombre de récurrence de FA / nombre de patients inclus	246/417	146/208		
Délai médian de survenue de la première récurrence en jours [IC 95%]	158 [80; 252]	59 [22; 96]	0,725 [0,59; 0,89]	0,0017
Etude EURIDIS				
nombre de récurrence de FA / nombre de patients inclus	272/411	155/201		
Délai médian de survenue de la première récurrence (jours) [IC 95%]	96 [61; 133]	41 [16; 87]	0,784 [0,644; 0,955]	0,01383

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.

3 Singh et al. « Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter » NEJM 2007 ;357 :987-99.

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.

Etude ERATO⁴

Méthode : étude comparative MULTAQ 400 mg x 2/j versus placebo, randomisée en double-aveugle réalisée chez 174 patients avec FA permanente après 14 jours de traitement.

Critères d'inclusion : patients de 21 ans ou plus avec :

- FA symptomatique permanente (incluant tous les symptômes de la FA y compris les palpitations), existant depuis plus de 6 mois et pour laquelle une cardioversion n'a pas été envisagée,
- Fréquence cardiaque au repos \geq 80 bpm

Note : les patients inclus dans cette étude avaient une FA permanente, ce qui ne correspond pas à l'indication validée par l'AMM (FA non permanente).

Traitements :

- MULTAQ 400 mg x 2/j, n=85
- Placebo, n=89

Les traitements associés étaient notamment :

- anticoagulants : 88%,
- bêtabloquants : 53%,
- IEC ou ARA II : 49%,
- digitaliques : 43%,
- inhibiteurs calciques : 23%
- diurétiques : 44%.

Les anti-arythmiques de classe I et III (amiodarone) n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

Critère principal d'évaluation : variation de la fréquence cardiaque (FC) moyenne mesurée par Holter 24h, après 14 jours de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 2)

Tableau 2 : fréquence cardiaque (bpm) moyenne après 14 jours de traitement

	MULTAQ 400mg x2/j n=85	Placebo n=89
A l'inclusion : FC moyenne en bpm (SD)	86,5 (1,4)	90,6 (1,5)
J 14 : FC moyenne en bpm (SD)	76,2 (1,4)	90,2 (1,5)
Variation par rapport à l'inclusion : Moyenne [IC 95%]	-11,0 [-13,5; -8,5]	0,7 [-1,9; 3,3]
Effet du traitement Moyenne [IC 95%] p	-11,7 [-14,8; -8,5] <0,001	

Après 14 jours de traitement, 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 chez des patients avec FA permanente (indication hors AMM) : réduction de la FC 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.

4 Davy et al. Dronedronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedronone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008;156:521-e1-527-e9

➤ Etudes versus comparateur actif

Etude DIONYSOS

Méthode : étude comparative MULTAQ 400 mg x 2/j versus amiodarone (600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j), randomisée en double-aveugle réalisée chez 504 patients avec FA suivis pendant 12 mois.

Note : dans cette étude la posologie de l'amiodarone a été de 600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j ce qui n'est pas conforme à l'AMM qui précise que le traitement d'attaque à posologie supérieure (600 mg/j) doit être prescrit sur des périodes brèves de 8 à 10 jours.

Critères d'inclusion : patients de 21 ans ou plus avec :

- FA documentée > 72 heures avant l'inclusion, pour laquelle une cardioversion et un traitement anti-arythmique sont recommandés ;
- recevant un traitement anticoagulant.

Traitements :

- MULTAQ 400 mg x 2/jour, n=249
- Amiodarone 600 mg/200mg, n=255

Les traitements associés étaient notamment :

- anticoagulants : 99%,
- bêtabloquants : 69%,
- IEC ou sartans : 60%,
- digitaliques : 24%,
- inhibiteurs calciques : 9%

Les anti-arythmiques de classe I et III autres que les traitements étudiés n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

Critère principal d'évaluation : taux d'échec au traitement défini par un critère combiné associant la première récurrence de FA et l'arrêt de traitement prématuré pour intolérance ou manque d'efficacité.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 3)

Tableau 3 : taux d'échec après 12 mois de traitement

	MULTAQ 400mg x 2/j n=249	Amiodarone 600 mg/200 mg (n=255)	p
Taux d'échec (critère combiné) : - incidence [IC95%] - nombre de patients (%)	0,751 [0,694 ; 0,808] 184 (73,9 %)	0,588 [0,517 ; 0,659] 141 (55,3 %)	< 0,0001
Récurrence FA : - FA documentée après cardioversion - Echec de cardioversion électrique - Pas de cardioversion spontanée ni électrique	158 (63,5 %) 91 (36,5%) 29 (11,6 %) 38 (15,3%)	107 (42,0 %) 62 (24,3%) 16 (6,3 %) 29 (11,4%)	ND
Arrêt prématuré du traitement de l'étude : - Manque d'efficacité - Intolérance	26 (10,4%) 1 (0,4 %) 25 (10,0%)	34 (13,3%) 0 34 (13,3%)	ND

ND : non disponible (analyse statistique non prévue au protocole)

Après 12 mois de traitement, le taux d'échec au traitement (défini par un critère combiné associant la première récurrence de FA et l'arrêt de traitement prématuré pour intolérance ou manque d'efficacité) a été significativement plus important sous MULTAQ 400 mg x 2/j que sous amiodarone 600 mg/200 mg/j : 75,1% dans le groupe MULTAQ versus 58,8% dans le groupe amiodarone, différence 16,3%, p<0,0001.

3.1.2. Etudes de morbi-mortalité

Etude ANDROMEDA⁵

Méthode : étude (demandée par la FDA) comparative MULTAQ 400 mg x 2/jour + traitement conventionnel versus placebo + traitement conventionnel, randomisée en double aveugle, ayant inclus 627 patients insuffisants cardiaques (IC) avec ou sans antécédents de troubles du rythme suivis pendant 24 mois.

Note : L'étude a été arrêtée prématurément 7 mois après le début de la randomisation alors que 627 patients avaient été inclus sur les 1000 initialement prévus au protocole (cf. paragraphe Résultats ci-dessous).

Critères d'inclusion : patients de 18 ans ou plus :

- hospitalisés pour une IC congestive de classe II-IV de la classification NYHA, nécessitant un traitement par diurétiques et chez lesquels un épisode de dyspnée ou de fatigue au repos ou à la suite d'un léger exercice (classe III-IV de la classification NYHA) a été observé le mois précédent l'inclusion,
- wall motion index (WMI) $\leq 1,2$ correspondant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq 35\%$.

Traitements :

- MULTAQ 400 mg x2/jour, n=310
- placebo, n=317

Les traitements associés étaient notamment :

- anticoagulants : 36%,
- bêtabloquants : 76%,
- IEC ou ARA II : 94%,
- digitaliques : 35%,
- inhibiteurs calciques : 5%,
- diurétiques : 99%.

Les anti-arythmiques de classe I et III (amiodarone) n'étaient pas autorisés pendant l'étude

Critère principal d'évaluation : critère combiné associant la mortalité toutes causes et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

RESULTATS : en intention de traiter

En raison de la surmortalité observée dans le groupe MULTAQ par rapport au groupe placebo (25 patients versus n=12, RR 2,13 [1,07 ; 4,25], $p=0,03$), l'étude a été arrêtée prématurément et seuls les résultats après 7 mois de traitement sont disponibles.

Après 7 mois de traitement, une augmentation du critère combiné associant la mortalité toutes causes et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, a été observée chez 53/310 patients du groupe MULTAQ (17,1%) et 40/317 patients du groupe placebo (12,6%) : RR 1,38 [0,918 ; 2,088], NS.

Note : compte tenu des résultats de cette étude, l'utilisation de MULTAQ chez les 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), a été contre-indiquée par l'AMM.

La répartition des décès en fonction de la classe d'IC des patients à l'inclusion a été la suivante :

- classe II : 7/131 (5,3%) décès sous MULTAQ versus 5/121 (4,1%) sous placebo,
- classe III : 17/173 (9,8%) décès versus 7/183 (3,8%),
- classe IV : 1/6 (16,7%) décès versus 0/13 (0%) décès.

5 Kober et al. "Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure" NEJM 2008;358:2678-87.

Etude ATHENA⁶

Méthode : étude comparative MULTAQ 400 mg x 2/j + traitement conventionnel versus placebo + traitement conventionnel, randomisée en double aveugle, réalisée chez 4 628 patients avec FA paroxystique ou persistante ou flutters auriculaires et facteurs de risque associés, suivis pendant 21 mois en moyenne.

Critères d'inclusion : patients en rythme sinusal (documenté par un ECG dans les 6 mois précédant l'inclusion) ou avec FA/Flutter auriculaire (documenté par un ECG dans les 6 mois précédant l'inclusion) et au moins un facteur de risque associé parmi : âge \geq 70 ans, HTA traitée par au moins deux classes différentes de médicaments, diabète, antécédents d'AVC ou AIT ou d'embolie systémique, diamètre de l'oreillette gauche \geq 50 mm, FEVG $<$ 40%.

Note : en mars 2006 le protocole a été amendé (alors que 1 993 patients avaient déjà été inclus) et des critères d'inclusion ont été rajoutés : « patients de 75 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque associés ou patients de 70 ans ou plus avec au moins un facteur de risque à l'inclusion ». D'après les données fournies par le laboratoire, 1 925 patients (42%) de 75 ans ou plus ont été inclus dans l'étude dont 18% n'avaient pas d'autre facteur de risque associé.

Traitements :

- MULTAQ 400 mg x 2/j, n=2 301
- placebo, n=2 327

Les traitements associés étaient notamment :

- anticoagulants : 70%,
- bêtabloquants (sauf sotalol) : 79%,
- IEC ou ARA II : 77%
- digitaliques : 23%,
- inhibiteurs calciques : 21%

Les anti-arythmiques de classe I et III (amiodarone) n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

Critère principal d'évaluation : critère combiné associant la mortalité toutes causes et les premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. Tableau 4)

Tableau 4 : nombre (%) d'événements cardiovasculaires observés après plus de 12 mois

	MULTAQ 400mg x2/j n=2 301	Placebo n=2 327	Risque relatif [IC 95%] p versus placebo
Critère Combiné : Nombre d'événements (%)	734 (31,9%)	917 (39,4%)	0,758 [0,688; 0,835] p= 2x10 ⁻⁸
Composants du critère combiné :			
- mortalité toutes causes	n=116	n=139	0,844 [0,660; 1,080] NS
- premières hospitalisations CV	n=675	n=859	0,745 [0,673; 0,824] p=9 x10 ⁻⁹

Après plus de 12 mois de traitement, une réduction significative du critère principal combiné associant la mortalité toutes causes et les premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire, a été observée 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. En termes de mortalité toutes causes, la significativité n'a pas été atteinte entre les deux groupes de traitement.

Note : La moitié des hospitalisations ont été liées à des FA. Les durées et 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

6 Hohnloser et al. "Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation" NEJM 2009;360:668-78.

l'EPAR (p 45), les hospitalisations ne peuvent être utilisées comme critère de substitution dans l'évaluation.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude ADONIS, des événements indésirables ont été observés chez 334/417 patients (80,1%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2/j et 152/208 patients (73,1%) dans le groupe placebo.

Dans l'étude EURIDIS, des événements indésirables ont été observés chez 244/411 patients (59,4%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2/j et 117/201 patients (58,2%) dans le groupe placebo.

Dans l'étude ERATO, des événements indésirables ont été observés chez 65/85 patients (76,5%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2/j et 53/89 patients (59,6%) dans le groupe placebo.

L'analyse des événements indésirables observés dans les études versus placebo a rapporté :

- des troubles gastro-intestinaux (diarrhée),
- des anomalies électro-cardiographiques (allongement du QTc > 500 ms chez 6% des patients sous MULTAQ versus 2,2% des patients sous placebo, bradycardie, tachycardie atriale),
- des troubles de la fonction rénale : augmentation de la créatinine sérique (de 10µmol/l avec MULTAQ avec une élévation > 30% chez 15% des patients) et de l'urée, dose-dépendante.

Un taux de décès de 0,9% [0,1 ; 1,5] a été observé chez les patients traités par MULTAQ versus 0,5% [0,4 ; 1,7] chez les patients traités par placebo.

Etude DIONYSOS :

L'évaluation de la tolérance de MULTAQ a constitué un critère secondaire de cette étude.

L'analyse principale a consisté en un suivi :

- des événements indésirables majeurs pré-définis : thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires, gastro-intestinaux,
- des arrêts de traitement pour événements indésirables.

Ainsi, l'incidence des événements indésirables observés a été de 39,3% [30,2 ; 48,5] dans le groupe MULTAQ 400mg x 2/j versus 44,5% (37,8 ; 51,2] dans le groupe amiodarone 600 / 200 mg/j, différence non significative.

Au total, des événements indésirables ont été observés chez 83/249 patients (33,3%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2/jour et 107/255 patients (41,9%) dans le groupe amiodarone.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- dysthyroïdie : 0,8% (n=2) versus 5,9% (n=15) : 2 versus 7 hypothyroïdies, 0 versus 3 hyperthyroïdies, 0 versus 5 dosages thyroïdiens anormaux.
- élévation des enzymes hépatiques : 12% (n=30) versus 10,6% (n=27)
- diarrhée : 8% (n=20) versus 2% (n=5)

Dans cette étude, 2 décès ont été observés dans le groupe MULTAQ versus 5 dans le groupe amiodarone.

Note : Dans cette étude la posologie de l'amiodarone a été de 600 mg/j pendant 28 jours puis 200 mg/j ce qui n'est pas conforme à l'AMM qui précise que le traitement d'attaque à posologie supérieure (600 mg/j) doit être prescrit sur des périodes brèves de 8 à 10 jours.

Etude ANDROMEDA :

Des événements indésirables ont été observés chez 230/310 patients (74,2%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2/jour et 221/317 patients (69,7%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- insuffisance cardiaque : 14,8% (n=46) versus 8,8% (n=28)
- diarrhée : 8,7% (n=27) versus 4,7% (n=15)
- élévation du taux de créatinine sérique : 11,6% (n=36) versus 2,8% (n=9)
- toux : 5,2% (n=16) versus 3,8% (n=12)

- pneumopathie : 4,2% (n=13) versus 5,7% (n=18)

Etude ATHENA :

Des événements indésirables ont été observés chez 1649/2291 patients (72%) dans le groupe MULTAQ 400 mg x 2 /jour et 1603/2313 patients (69,3%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- diarrhée : 9,7% (n=223) versus 6,2% (n=144)
- nausées : 5,3% (n=122) versus 3,1% (n=72)
- œdème périphérique : 6,4% (n=147) versus 5,1% (n=119)
- vertiges : 7% (n=161) versus 6,3% (n=146)
- dyspnée : 5,2% (n=120) versus 4,2% (n=97)

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) sont :

- Augmentation de la créatininémie ($\geq 10\%$ 5 jours après l'instauration du traitement),
- Allongement du QTc (>450 msec chez l'homme, >470 msec chez la femme).

3.3. Interactions médicamenteuses

Selon le RCP : « La dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur faible du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp). La dronédarone peut donc potentiellement interagir sur les médicaments substrats des glycoprotéines P, du CYP3A4 ou du CYP2D6.

Une interaction pharmacodynamique potentielle peut aussi être observée avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les digitaliques.

Médicaments induisant des torsades de pointes : Les médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux, la terfénaire et les antiarythmiques de classe I et III, sont contre-indiqués en raison du risque arythmogène potentiel. De plus, la co-administration de bêtabloquants ou de digoxine doit être réalisée avec précaution.

Inhibiteurs calciques (Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4) : Les inhibiteurs calciques, le diltiazem et le vérapamil sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4. De plus, en raison de leurs propriétés bradycardisantes, le vérapamil et le diltiazem peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. (...) En général, en raison du risque d'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les inhibiteurs calciques avec effets dépresseurs sur le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire tels que le vérapamil et le diltiazem, doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec la dronédarone. Ces traitements doivent être débutés à faible dose et toute augmentation doit être réalisée uniquement après évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous inhibiteurs calciques au moment de l'introduction de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de l'inhibiteur calcique doit être adaptée, si besoin (voir rubrique 4.4 du RCP).

Digoxine : La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à la digoxine de 2,5 fois par inhibition du transporteur gp-P. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est possible. Dans les essais cliniques, une élévation des taux de digitaliques et/ou des troubles gastro-intestinaux, indiquant une toxicité des digitaliques ont été observés lors de la co-administration de la dronédarone avec les digitaliques. La dose de digoxine doit être diminuée d'environ 50%, la digoxinémie doit être étroitement surveillée, un suivi clinique et électrocardiographique est recommandé.

Warfarine (substrat du CYP2C9) : La dronédarone (600 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,2 fois la S-warfarine sans changement sur la R-warfarine avec seulement une augmentation de l'INR d'un facteur 1,07. »

Note : Les interactions potentielles avec les autres médicaments utilisés dans le cadre de la prévention CV, notamment de la FA, observées avec MULTAQ sont complexes. L'existence d'un seul

dosage pour MULTAQ, limitant l'adaptation posologique, représente un inconvénient au regard de la prise en compte de ces interactions dans la pratique (cf. EPAR).

Dans le PGR de MULTAQ les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 ont été définies comme « risque identifié important » et des actions de minimisation de celles-ci ont été prévues (surveillance du respect des contre-indications).

3.4. Conclusion

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%, $p<0,0001$. Ainsi selon les résultats de cette étude, MULTAQ présente un taux de première récurrence de FA ou d'arrêt de traitement prématuré pour intolérance ou manque d'efficacité supérieur à celui de l'amiodarone.

Dans l'étude ANDROMEDA menée, à la demande de la FDA, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV 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 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.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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%.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt en termes 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 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 ischémique⁷, d'insuffisance cardiaque⁸ et de mortalité^{9,10}.

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 de santé publique 2004).

Sur la base des résultats de l'étude DIONYSOS, MULTAQ s'est révélé moins efficace que l'amiodarone dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire. En termes de morbi-mortalité (étude ATHENA), MULTAQ a démontré une réduction significative de 24% d'un critère combinant le risque de première hospitalisation d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes, par rapport au placebo.

Toutefois, en l'absence de donnée de morbi-mortalité comparative 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, en l'état, pas quantifiable. Les résultats concernant la mortalité cardio-vasculaire doivent être considérés avec précaution compte-tenu du nombre limité d'évènements observés.

La modélisation de l'impact de santé publique à 5 ans de l'utilisation de la dronédarone en France n'a pas été prise en compte en raison d'une incertitude importante sur la pertinence et la portée des résultats. La fiabilité du modèle ne peut pas être considérée comme assurée compte tenu de limites méthodologiques (choix retenus quant à la

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

8 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.

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

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

structure du modèle, documentation insuffisante de la validité externe, paramètres pris en compte dans l'analyse de sensibilité).

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée, du fait de la contre-indication du produit en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV NYHA. En effet, on peut s'interroger sur le respect en pratique médicale courante de cette contre-indication notamment chez les patients évoluant vers ces classes sous traitement. Ce risque ne permet pas d'exclure un impact potentiellement négatif en termes de santé publique (c.f. interruption prématurée de l'essai ANDROMEDA) compte tenu de la co-morbidité fréquente de la FA et de l'insuffisance cardiaque notamment chez les patients les plus âgés.

L'impact sur l'organisation du système de soins, y compris en termes d'hospitalisations évitées, est également 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.

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 éléments, l'intérêt de santé publique attendu de MULTAQ n'est pas évaluable.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{11,12}

Les troubles de rythme cardiaque sont multiples et polymorphes. Aucun anti-arythmique n'est spécifique d'une arythmie donnée ; inversement, certains anti-arythmiques peuvent agir à plusieurs niveaux (atrial, jonctionnel ou ventriculaire). Par conséquent, le choix d'un anti-arythmique dépend de l'arythmie (nature et tolérance) et de la cardiopathie sous-jacente, et des risques particuliers du produit eu égard à la situation clinique du patient.

Tout trouble du rythme doit faire rechercher un facteur déclenchant favorisant en particulier un désordre métabolique, ionique ou gazométrique dont la correction est impérative.

La prise en charge des patients avec FA comprend deux types d'interventions : le contrôle du trouble du rythme et la prévention des événements thromboemboliques.

1. Contrôle de la fréquence cardiaque (FC) et du trouble du rythme

Le traitement du trouble du rythme repose sur deux options non exclusives : le contrôle du trouble du rythme et/ou le contrôle de la FC.

Contrôle de la FC : Le contrôle de la FC est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en FA permanente ou persistante. Les agents pharmacologiques *per os* utilisés en première intention pour contrôler la fréquence cardiaque sont les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants. Lorsque la monothérapie est insuffisante, la digoxine peut être utilisée.

Dans les situations aiguës, chez les patients symptomatiques en FA rapide, les formes intraveineuses des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques sont recommandées.

11 "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation". *Europace* (2006) 8, 651-745

12 Guide ALD HAS « Fibrillation auriculaire » juillet 2007.

En cas d'échec au traitement, l'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent permet de contrôler la fréquence cardiaque.

Contrôle du rythme cardiaque :

- *Cardioversion* : Une cardioversion électrique ou pharmacologique peut être envisagée en fonction de l'état du patient.
- *Traitement médicamenteux de maintien du rythme sinusal* : La FA peut être mal tolérée par le patient en dépit du traitement ralentisseur. Dans ces cas, la stratégie du maintien du rythme sinusal avec un anti-arythmique est préconisée. Les traitements recommandés pour maintenir le rythme sinusal sont : amiodarone, flécaïnide, propafénone, sotalol, voire cibenzoline, disopyramide et quinidines.

Le traitement anti-arythmique pose plusieurs difficultés : l'échappement au traitement est fréquent et les anti-arythmiques ont des effets indésirables fréquents et parfois graves. Le choix de l'anti-arythmique dépend donc de la tolérance et de la situation clinique des patients.

Au regard des données disponibles, MULTAQ peut être utilisé chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de FA ou actuellement en FA non permanente ; cette spécialité est contre-indiquée chez les patients insuffisants cardiaques classe III instables ou IV et n'est pas recommandée chez les patients avec une FEVG <35%. Elle représente une alternative à l'amiodarone.

2. Prévention des événements thromboemboliques

Les traitements antithrombotiques sont utilisés systématiquement chez les patients avec FA en l'absence de contre-indication :

- les AVK sont recommandés chez les patients sans valve mécanique à haut risque d'AVC et chez les patients avec au moins un facteur de risque CV (INR cible : 2,5),
- l'aspirine est recommandée comme alternative aux AVK en cas de contre-indication et chez les patients à bas risque.

4.4. Population cible

La population cible de MULTAQ est représentée par les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de FA ou actuellement en FA non permanente sans insuffisance cardiaque de classe III ou IV ou avec une FEVG <35%.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- La prévalence de la FA est estimée entre 0,4 et 1 % de la population générale ; cette prévalence augmente avec l'âge et dépasse 8 % chez les patients de 80 ans et plus¹³.
- Selon l'INSEE, la population des 20-79 ans représenterait 75 % de la population française (48,2 millions) et la population des 80 ans et plus environ 5 % (3,2 millions).

Sur ces bases, le nombre de patients adultes avec FA peut être estimé entre 450 000 et 740 000 patients.

- D'après les données de l'étude observationnelle « Factuel »¹⁴ et les données l'étude « Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation »¹⁵, la part des FA paroxystiques et persistantes varie de 52 % à 67 %.

13 Fuster V. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2006; 114: 257-354.

14 Mabo P. et al. Fibrillation atriale, description de la prise en charge par les cardiologues, étude observationnelle. Résultats de l'étude Factuel. Ann Cardiol Angeiol 2009 Jun;58(3):151-8.

15 Nieuwlaat R. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005 Nov;26(22):2422-34.

- La prévalence de l'insuffisance cardiaque de stade III et IV chez les patients souffrant de FA paroxystique ou persistante serait, selon les données du laboratoire, d'environ 3 %¹⁶.

Ainsi, la population cible de MULTAQ peut être estimée entre 227 000 et 480 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/60) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/60 et B/100) dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

16 Etude observationnelle réalisée chez 1 331 patients ayant un antécédent ou une FA documentée depuis au moins un an.