

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RAPIBLOC (landiolol), bêtabloquant cardio-sélectif



Intérêt clinique important dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et de la tachycardie sinusale non compensatoire, mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- RAPIBLOC a l'AMM dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et de la tachycardie sinusale non compensatoire si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée en période péri et post-opératoire.
- Son efficacité a été démontrée sur des critères de substitution (contrôle de la fréquence cardiaque), réalisée dans une population japonaise et extrapolée aux patients caucasiens sur la base d'études de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD). Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de RAPIBLOC dans cette population de patients.
- Il n'existe aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité du landiolol par rapport aux autres bêtabloquants injectables déjà disponibles.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des patients avec fibrillation auriculaire (FA) ou flutter auriculaire repose sur le traitement du trouble du rythme et sur la prévention des événements thromboemboliques, associée au contrôle des facteurs déclenchants et des comorbidités. Leur traitement vise à améliorer les symptômes liés à la FA et à préserver la fonction cardiaque en contrôlant la fréquence cardiaque (FC) et/ou le trouble du rythme, selon la sévérité des symptômes.
- Dans les situations aiguës, chez les patients symptomatiques en FA rapide ($FC \geq 110$ bpm), le contrôle rapide de la fréquence cardiaque est traité en 1ère intention par bêtabloquant et inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil), et sur leur association à la digoxine lorsque la monothérapie est insuffisante. Chez les patients stables d'emblée ou stabilisés après le traitement initial d'une FA aiguë, le contrôle de la FC peut être réalisé par l'administration orale de ces mêmes médicaments dont le choix dépend des caractéristiques du patient, de ses comorbidités et de son état hémodynamique ainsi que de l'importance des symptômes. En présence de FA rapide avec pré-excitation, les stratégies de contrôle du rythme doivent être préférées aux stratégies de contrôle de la FC.
Le contrôle du trouble du rythme est à considérer chez les patients restant symptomatiques malgré un contrôle adéquat de la FC. Dans ce cas, la stratégie de restauration et de maintien du rythme sinusal avec un antiarythmique ou une cardioversion électrique est préconisée, selon l'état hémodynamique du patient.
- La prévention des événements thromboemboliques s'effectue avec un anticoagulant oral direct (AOD) ou un AVK au long cours. Le choix entre un AOD ou un AVK doit se faire au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après une information adaptée.
- La plupart des patients avec une FA post-opératoire hémodynamiquement stable retournent spontanément en rythme sinusal dans les 24 h suivant l'apparition de la FA. La prise en charge initiale est réalisée par la correction des facteurs déclenchant puis sur le contrôle de la fréquence cardiaque (bêtabloquant ou inhibiteurs calciques bradycardisants en cas d'inefficacité), une anticoagulation ou une cardioversion lorsque la FA est rapide et ne revient pas spontanément au rythme sinusal pendant le suivi. Le choix du traitement dépendra du degré des symptômes et de l'état hémodynamique du patient.

- Etant donné que le pronostic des tachycardies sinusales non compensatoires est généralement bénin, le traitement est principalement symptomatique et peut ne pas être nécessaire. Un traitement bradycardisant par bêtabloquants, généralement par voie orale, peut être envisagé pour la prise en charge des patients symptomatiques.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
RAPIBLOC est un traitement de 1^{ère} intention dans son indication, au même titre que les autres bêtabloquants injectables disposant de ces indications.

Données cliniques

- Les données reposent sur 9 études bibliographiques d'efficacité réalisées dans la population japonaise avec le médicament japonais (ONOACT 50, disponible sous forme lyophilisée pour préparation injectable alors que RAPIBLOC 300 mg est une poudre pour solution pour perfusion) et sur 4 études PK/PD randomisées, en double-aveugle, croisées réalisées dans la population caucasienne.
- Cinq études cliniques, réalisées chez des patients présentant des tachyarythmies supraventriculaires péri-opératoires, une FA paroxystiques ou une FA post-opératoire (n=805), ont évalué l'efficacité du landiolol en perfusion. Trois études ont montré une réduction plus importante de la fréquence cardiaque dans le groupe landiolol en comparaison au groupe placebo. Une étude ouverte chez des patients présentant une FA post-chirurgicale a montré un meilleur taux de conversion en rythme sinusal chez les patients traités par landiolol par rapport à ceux traités par diltiazem IV. Une étude réalisée versus digoxine IV (posologies inférieures à celles recommandées) chez des patients avec FA a montré un meilleur contrôle de la fréquence cardiaque avec le landiolol.
- Les 4 autres études, de faible niveau de preuve, ont évalué l'efficacité du landiolol en injection unique dans le traitement des réponses hémodynamiques en péri-opératoire en termes de contrôle de la fréquence cardiaque et de pression artérielle, sans conclusions robustes interprétables.
- Deux études de PK/PD, ayant évalué RAPIBLOC, ont montré un profil pharmacocinétique et une réduction de la pression artérielle similaire entre le landiolol et l'esmolol, avec un effet plus marqué de landiolol sur la fréquence cardiaque. Une étude, ayant évalué le médicament japonais, a montré une diminution plus lente de la fréquence cardiaque et un retour plus lent aux valeurs pré-administration après l'arrêt de la perfusion sous landiolol que sous esmolol, avec une pression artérielle similaire.
La dernière étude de PK/PD ouverte, ayant étudié l'effet du landiolol chez 20 patients caucasiens atteints d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire, a montré un contrôle de la fréquence cardiaque chez 50% de ces patients.
- Un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie a montré un profil PK/PD comparable entre les sujets caucasiens et les sujets asiatiques et a permis de conclure à une similitude globale de l'efficacité des différentes formulations de landiolol (ONOACT 50 et RAPIBLOC) dans les deux populations.
- Le profil de tolérance de RAPIBLOC semble similaire à celui attendu avec les bêtabloquants injectables d'action rapide, notamment marqué par des hypotensions, des bradycardies et une augmentation des enzymes hépatiques.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5143-5-8 du code de la santé publique.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RAPIBLOC est important
- RAPIBLOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 juillet 2018 (CT-16542) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »