



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. EXACOR 130 mg – Audition - Renouvellement d'inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum et nous faisons entrer le laboratoire.

(Les représentants de XO rejoignent la visioconférence.)

Le laboratoire est avec nous.

M. le P^r CLANET.- Nous accueillons le laboratoire XO pour l'audition sur leur spécialité Exacor 130 mg, cibenzoline.

Nous allons vous demander de vous présenter. Puis, nous demanderons à notre chef de projet, [REDACTED], de faire un rappel de ce dossier. Puis nous vous demanderons la présentation en un quart d'heure pour pouvoir poser des questions. Nous délibérerons après que vous nous ayez quittés. Si vous voulez bien vous présenter.

M^{me} PINON (XO).- Je suis Karine Pinon, directeur général du laboratoire XO et pharmacien responsable en charge du produit Exacor.

J'ai à ma gauche le docteur Alain Wajman.

M. le D^r WAJMAN (XO).- Je suis cardiologue et consultant pour le laboratoire XO.

M^{me} PINON (XO).- Nous avons en ligne le professeur Fauchier.

M. le P^r FAUCHIER, pour XO.- Je suis au CHU de Tours.

M^{me} PINON (XO).- Nous avons le professeur Darondel.

M. le P^r DARONDEL, pour XO.- Je suis cardiologue à l'Institut mutualiste Montsouris et à l'hôpital des Peupliers à Paris.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je rappelle que les membres siègent sans lien pour le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire XO sur sa spécialité Exacor, la cibenzoline, dans le cadre de la réévaluation du SMR des médicaments antiarythmiques oraux de classe III et I dans les indications de leur AMM.

La réévaluation fait suite à une demande de la CT et une saisine du ministère de la Santé au vu de récentes données de tolérance.

Exacor est indiqué dans la prévention des récurrences des tachycardies supra-ventriculaires, en l'absence d'altération de la conduction ventriculaire gauche, ainsi que dans la prévention des

récidives des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital et des tachycardies ventriculaires documentées en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Dans son avis de réévaluation de juillet dernier, la Commission avait considéré que le Service Médical Rendu d'Exacor était désormais insuffisant dans l'ensemble des indications de son AMM. Voilà pour le contexte.

M. le Pr CLANET.- Nous vous écoutons. Pour les slides, si vous avez la possibilité de faire un partage d'écran, vous pourrez passer les slides comme vous le voulez. Éventuellement, vous pouvez vous servir de la flèche si vous le souhaitez. Sinon, nous pourrions présenter les slides que vous avez adressées.

M^{me} PINON (XO). - Je vais partager l'écran. Je me suis déjà présentée.

(Projection des documents.)

Je suis Karine Pinon, directeur général et pharmacien du laboratoire XO. Nous avons le docteur Wajman, consultant en tant que cardiologue sur les produits de cardiologie que nous avons. Nous avons demandé le support du docteur Jean-Marc Darondel, cardiologue, rythmologue, électrophysiologiste à Montsouris et qui va intervenir sur la place de la cibenzoline actuellement, notamment son indication et la place dans la stratégie thérapeutique en pratique, et nous écouterons le professeur Laurent Fauchier, président de la Société française de rythmologie au sein de la Société française de cardiologie, chef de service de cardiologie au CHU de Tours. Il interviendra sur les recommandations des sociétés savantes sur la place de cibenzoline.

Je donne quelques éléments d'introduction. Nous avons introduit au mois d'avril 2019 un dossier dans le cadre du renouvellement au maintien du remboursement de la spécialité Exacor. Nous avons reçu de la part de la Commission un avis, non seulement sur Exacor, mais également sur la réévaluation des spécialités antiarythmiques en juillet 2020. Les conclusions de la Commission étaient les suivantes.

Premièrement, ils classaient la cibenzoline en classe IA, alors que le RCP stipule que c'est un antiarythmique de classe IC, comme la flécaïne.

La Commission concluait sur le fait qu'elle n'avait plus de place dans la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire. La Commission soulignait également que l'utilisation des médicaments antiarythmiques peut-être limitée par leur profil de tolérance, alors que le rapport bénéfice/risque de la cibenzoline est reconnu dans les PSUR. Nous partageons ces éléments en fin de diaporama. En conclusion, le SMR passait d'un niveau important à un niveau insuffisant.

Il y a eu un élément d'incompréhension confirmé par des discussions avec des rythmologues praticiens, notamment le professeur Fauchier et le docteur Darondel. Cela motive notre demande d'audition. Je passe la parole au docteur Darondel sur la première partie.

M. le P^r DARONDEL, pour XO.- Re-bonjour à tous. Je suis avant tout clinicien. Je vais parler de mon expérience de la cibenzoline en pratique clinique.

Nous allons remettre la cibenzoline dans son contexte. Sa principale indication, c'est la prévention des troubles du rythme supra-ventriculaire et en particulier de la fibrillation atriale. Il n'est pas inutile de redonner des notions de la fibrillation auriculaire.

La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus fréquent. C'est deux millions de Français en France. Elle a un impact. Elle est très souvent symptomatique. Elle va venir altérer la qualité de vie des patients, avec de la fatigue, de l'essoufflement, des palpitations. Cela a un impact sur la morbi-mortalité. À travers les études épidémiologiques, le fait de faire de la fibrillation atriale multiplie le risque relatif de décès par deux, quelle que soit la pathologie sous-jacente. Il y a intérêt à essayer de le modifier.

On connaît bien l'efficacité des médicaments. Il y a deux pans différents. Il y a les traitements anticoagulants, pour prévenir les complications thromboemboliques de la fibrillation atriale. Ils ont montré une action sur la morbi-mortalité et qui réduit la mortalité. Les antiarythmiques existent depuis longtemps sur lesquels on a beaucoup de recul et d'études et ils n'ont pas d'impact sur la morbi-mortalité. Mais ce sont des médicaments très actifs sur les symptômes pour réduire ou diminuer les crises chez les patients et améliorer par ce biais la qualité de vie.

Si nous revenons aux antiarythmiques utilisés, il y a deux classes essentielles. Ceux de classe IC, pour lesquels la cibenzoline fait partie de cette famille, au même titre que la flécaïne et le propafenone. Il y a des inconvénients. Il y a beaucoup de contre-indications. Ce sont des médicaments réservés aux cœurs sains. S'il y a une cardiopathie sous-jacente, il y a des risques d'effets secondaires, donc ils sont contre-indiqués dans ces indications. C'est plus limité.

En revanche, ce sont des médicaments, quand nous respectons les contre-indications, très efficaces pour réduire l'arythmie, améliorant les symptômes. Cela nécessite une surveillance dédiée par des examens à la surveillance de ces médicaments.

En dehors de cette classe IC, il y a les antiarythmiques de classe III. Ils peuvent être prescrits de façon plus large. Il y a peu de contre-indications. Le vrai problème, même si ce sont d'excellents antiarythmiques pour le chef de file amiodarone, ils sont responsables de nombreux effets secondaires extra cardiaques. De ce fait, généralement, on les garde en deuxième intention après les classes IC. Nous recommandons d'éviter des périodes de traitements trop longues où nous risquons d'exposer les patients à des risques d'effets secondaires.

Il est venu révolutionner la prise en charge de la fibrillation atriale depuis une vingtaine d'années une alternative au traitement arythmique, le traitement ablatif. Dans des petits cathéters, on voit des petites zones anormales que l'on brûle et on réduit les crises d'arythmie. On a un bon recul.

La technique s'améliore avec le temps. Nous gagnons beaucoup en efficacité et en sécurité grâce à la technique. Elle a fait la preuve déjà qu'elle est plus efficace que les antiarythmiques pour

réduire les symptômes chez les patients présentant de la fibrillation auriculaire. En revanche, ce que nous n'avons pas totalement, c'est les preuves sur la réduction de la morbi-mortalité de façon globale. Nous avons des sous-groupes de patients, en IC, qui ont une réduction de la mortalité sur les antiarythmiques.

Il y a des limites à l'utilisation de l'ablation. Il y a deux millions de patients qui présentent de la fibrillation atriale. Actuellement, c'est un traitement très minoritaire. En France, il y a 20 à 25 000 ablations réalisées, soit à peine 1 % des patients traités. Nous ne pouvons pas tous les ablater, ils ne peuvent pas tous l'être, mais c'est le traitement d'avenir.

Il faut mettre des bémols. Il peut être parfois curatif et guérir des malades, mais il peut retarder l'évolution. Des patients vont être mieux avec la nécessité à terme de reprendre un traitement antiarythmique. Parce que la technique est jeune, elle n'est pas arrivée à maturité. Les protocoles ablatifs selon les équipes ne sont pas standardisés. Nous n'avons pas identifié parfaitement les sous-groupes de patients bénéficiant de la technique.

Quoiqu'il en soit, le plus important, en pratique clinique, le traitement de la fibrillation atriale reste mixte. On utilise l'ablation et les antiarythmiques et l'un n'empêche pas l'autre. Pour stabiliser les patients, nous avons besoin des deux techniques.

D'où la nécessité de maintenir un arsenal médicamenteux efficace avec un choix de médicaments suffisant.

Pour revenir à la cibenzoline, c'est utilisé comme les autres antiarythmiques de classe IC dans la prévention des troubles du rythme supra-ventriculaire, avec les précautions d'emploi et les contre-indications à respecter. Quel est son intérêt sur les autres ? Un délai d'action et une demi-vie relativement courte. En cas d'accumulation d'événements indésirables, à l'arrêt du traitement, on a retour rapide à la réalité. L'inconvénient, c'est deux ou trois prises par jour.

Avec le recul que l'on a sur ce médicament sur le marché depuis plus de 30 ans, il y a peu d'effets secondaires extra cardiaques. Sur le plan purement cardiaque, elle est peu bradycardisante, bien tolérée chez les patients.

En pratique clinique, nous l'utilisons en première intention dans les troubles du rythme ventriculaire. Elle a sa place comme les autres de classe IC. On stabilise bien sur le plan arythmique les patients, mais il y aura un effet secondaire extra cardiaque de ce traitement. Il y a une place à les remplacer sur cibenzoline pour les stabiliser sans effet secondaire des premiers médicaments.

La risque de dérembourser, c'est que nous avons beaucoup de patients stabilisés grâce au traitement. Nous continuerons après le traitement. Nous allons leur proposer un autre traitement sans avoir la garantie de les stabiliser aussi bien qu'avec la cibenzoline.

Il y a un écueil, si on dérembourse et que l'on va vers une classe thérapeutique avec quasiment un monopole de la flécaïne, je ne sais pas s'il est bien d'avoir un seul médicament dans une classe thérapeutique. Imaginez une rupture de stock, cela peut être embêtant.

Un argument peut être intéressant. C'est un principe actif français. Dans les conditions sanitaires connues, nous aimons une souveraineté nationale sur les médicaments, il n'est pas inutile d'avoir un médicament fabriqué français.

La fibrillation atriale, en conclusion, est le trouble du rythme le plus fréquent. L'incidence augmente avec un impact socio-économique chez le patient. Malgré les techniques ablatives d'avenir, le traitement médical reste le traitement de première intention et cela reste utile en association ou pas à l'ablation.

Dans le contexte, même sans impact, il a été démontré qu'ils sont efficaces sur les symptômes. Avec un recul de plus de 30 ans sur les antiarythmiques, les antiarythmiques de classe IC ont une place majeure dans le traitement de la prévention de la fibrillation atriale. La disopyramide a sa place à notre sens. Je laisse la parole au professeur Fauchier.

M. le Pr CLANET.- Il nous reste moins de cinq minutes. Je vous demande d'aller rapidement, sinon, nous ne pourrions pas discuter.

M. le Pr FAUCHIER, pour XO.- Bonjour à tous. Je travaille dans le service cardiologie rythmologie au CHU de Tours.

Je vais dire des choses similaires à Jean-Marc avec des arguments parallèles et complémentaires. Vous me direz si cela vous convient. Je vous ai montré mes liens d'intérêt.

Ce sont des données toutes fraîches, qui datent de 2020. Un abstract de la Société européenne de cardiologie. 2,6 millions de patients dans la base nationale ont des fibrillations atriales. Il y a des décès, mais à gauche, vous voyez qu'il y en a sur les 10 dernières années et en 2010, sur les 2,6 millions, il y en a encore 2 millions qui sont encore vivants. Il y a énormément de patients à soigner. Le chiffre du bas, 62 000 patients sur 10 ans, 6 000 ablations par an. Cela marche bien, mais c'est peu de patients. On ne peut pas envisager de traiter tous les patients par ablation. Eux-mêmes ne le souhaitent pas.

Pour les recommandations, il y a 15 jours, il y a eu les recommandations 2020 de la Société européenne de cardiologie. Nous avons essayé de simplifier. À, B, C, c'est un ensemble de choses, on a changé de point de vue, il faut tout regarder. Toute la comorbidité, l'état du patient, et vous voyez que le B, c'est le contrôle des symptômes, C, le contrôle du rythme. Ce n'est pas plus et pas moins la prise en charge. Ne pas pouvoir soigner les symptômes et le rythme, c'est ne pas pouvoir soigner bien les patients.

Le contrôle du rythme, c'est fait d'antiarythmiques ou d'ablation. Quand on dit « ou », c'est inexact. C'est « et ». Il est illusoire de penser qu'il n'y aura qu'un traitement qui soignera un patient qui fera 15 ou 20 ans. Ils sont destinés à faire des rechutes. On va passer d'un antiarythmique à un autre. On va faire des ablations, et on va reprendre des antiarythmiques pour les rechutes et c'est ce qui est figuré ici. On échoue, on reprend, on passe à l'ablation et on reprend des antiarythmiques.

La suivante, ce n'est pas ma spécialité, comme pour les cancers, nous avons besoin de plusieurs lignes de traitement. L'ablation est efficace. Il faut relativiser. Vous voyez le maintien du rythme sinusal dans la dernière étude Jama, une étude robuste. L'ablation permet de maintenir le rythme sinusal trois mois de plus. C'est mieux. Cela veut dire que cela ne fait pas l'avis. On ne fait pas 15 ans avec une ablation sans traitement. Il faut reprendre des traitements ensuite.

Nous avons des antiarythmiques. Vous avez figuré en fonction des atteintes cardiaques ou pas. Quand vous regardez à gauche, le premier médicament, c'est dronédarone, non disponible en France, car il a été peu accessible au remboursement. Les cardiologues français n'y ont pas accès.

Pour flécaïne, propafénone, Sotalol, dès que l'on a des maladies cardiaques, coronaires, c'est amiodarone avec des événements secondaires. Le dronédarone n'est pas non disponible et il y a Sotalol. Et on est vite démunis.

Il est marqué dans les recommandations que nous avons besoin de plusieurs antiarythmiques et si l'un échoue, il faut passer à un autre. Il est aussi noté, je l'ai souligné, que l'amiodarone fonctionne bien, mais c'est recommandé de ne pas commencer par elle, car il y a des effets secondaires. C'est clair. C'est d'autres antiarythmiques.

Sur le débat de II-IC, je ne sais pas si cela joue sur le remboursement, mais c'est plus un IC. C'est l'article de l'Encyclopédie médico-chirurgicale. La cibenzoline était en IC et non pas IA, puisque cela n'allongeait pas la repolarisation. La seconde, c'était il y a 15 ans, c'était pareil en 2020. Quand vous regardez le Collège des pharmacologues, ce qui est encadré en rouge, vous voyez que la cibenzoline est classée IC par les pharmacologues.

On a les propriétés électrophysiologiques. N'agissant pas sur le potassique, il n'y a pas raison d'allonger la repolarisation, ce qui en fait un IC.

Je fais un raisonnement par analogie. Ce sont les exceptions françaises. Nous avons la cibenzoline et vous avez réévalué, pour la fluindione, le Préviscan. Pour le produit très prescrit, le fluindione, le niveau de preuves scientifiques n'est pas plus élevé, que cibenzoline. Il y avait moins de publications avec la fluindione, qui a rendu de bons services.

Les autorités ont proposé que le produit ne soit plus prescrit en premier, mais elles avaient marqué que pour les patients stables sous fluindione, sans souci, c'était inadéquat de changer le traitement. C'est un peu le même risque que pour la cibenzoline. Les gens bien stabilisés vont interrompre le traitement déremboursé. Nous allons vers des rechutes possibles et des mésusages. Nous passons d'un médicament en deux prises avec la flécaïne en deux prises. Pour les gens stables, il est inapproprié ou maladroit que de changer le traitement.

Deux millions de patients font de la fibrillation atriale en France. Dans la prise en charge pour améliorer les symptômes, on n'améliore pas la survie, mais les symptômes et donc qualité de vie avec les antiarythmiques. La fibrillation atriale, l'ablation, c'est minoritaire, 1 à 2 %. Puis, il faut beaucoup d'antiarythmiques pour arriver à faire 10, 15 ou 20 ans de traitement. L'amiodarone, c'est de la deuxième intention. Si on est stable sous cibenzoline, il faut continuer. C'est une

alternative possible et non pas indispensable, compte tenu du peu de ressources disponibles, pour le recours à la flécaïne. J'espère ne pas avoir été trop long.

M. le P^r CLANET.- Merci. Il nous reste quelques minutes pour discuter. Je laisse la parole à mes collègues. Jean-Claude Daubert souhaite poser une question.

M. le P^r DAUBERT.- Je ne veux pas revenir en détail sur le positionnement IA ou IC de la cibenzoline. Laurent Fauchier sait que nous discutons depuis plus de 30 ans sur son positionnement. La seule certitude, c'est que c'est un antiarythmique de classe I, puissant, ayant un effet dépresseur sur la contractivité. Cela explique qu'il ait été proposé récemment pour réduire le gradient intraventriculaire dans la cardiomyopathie obstructive.

Je le répète IA ou IC, n'a pas grande importance pratique. L'important pour la Commission de la Transparence, c'est le niveau de preuves cliniques. Nous travaillons sur les résultats d'études randomisées, de méta-analyses et éventuellement, quand le produit est ancien, ce qui est le cas de la cibenzoline, sur les données observationnelles, de vie réelle.

M. le P^r CLANET.- On ne t'entend plus.

M. le P^r DAUBERT.- Nous travaillons sur des preuves cliniques des essais randomisés, des méta-analyses et par des données observationnelles de temps en temps, notamment des registres prospectifs comme cela a été fait au Danemark. Quand nous avons examiné le dossier cibenzoline, nous avons été surpris de sa pauvreté. Je le dis comme je le pense.

Avez-vous d'autres preuves que celles fournies dans le dossier, notamment de morbi-mortalité ? Cette révision des antiarythmiques a été diligentée du fait de signaux de surmortalité avec certains produits antiarythmiques. Tout antiarythmique comporte des risques a priori, et nous aurions souhaité des données plus solides de morbi-mortalité. Pouvez-vous nous apporter d'autres données que celles que nous connaissons ou retrouvées dans la littérature ?

M. le D^r REICHMANN*^{XO}.- Actuellement, il n'y a pas de données faites spécifiquement sur des suivis de patients avec comme N-point la morbi-mortalité. Dans l'indication revendiquée, les taches supra-ventriculaires, sous votre contrôle, Monsieur Daubert, la morbi-mortalité n'est pas celui que nous attendons. Dans la FA, ce qui compte, c'est la prise d'anticoagulants qui évite les complications emboliques. Est-ce vraiment nécessaire de pourvoir, pour un médicament qui apporte un bénéfice avec des PSUR qui vont dans ce sens, des éléments que vous attendez peut-être ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous avez insisté sur les recommandations. Pourquoi ne citent-elles pas les recommandations ?

M. le P^r FAUCHIER, pour XO.- Aucune des recommandations précédentes ne citait la fluindione et le préviscan qui a été prescrit pendant 30 ans. C'est un antiarythmique. L'usage n'est pas que français, il est utilisé au Japon. Ce n'est pas dans les recommandations internationales. C'est

pourquoi j'ai raisonné par analogie avec la fluindione. Le niveau de preuves n'est pas plus élevé, mais il n'est pas moindre que celui de la fluindione. C'est très similaire.

En termes de sécurité, M. Daubert l'a signalé. Les éléments de sécurité avec cibenzoline, c'était beaucoup des flutters un sur un. Les recommandations disent bien qu'il faut les traiter par bêtabloqueur. Dans l'article que je vous ai montré, il y a un tracé de flutter un sur un avec la cibenzoline. Ce sont des choses que l'on ne voit plus, car les gens savent traiter. Le dernier essai des données de morbi-mortalité, c'est l'étude au sens large, East, parue il y a un mois dans le New England, qui montre un bénéfice de morbi-mortalité avec un contrôle du rythme agressif. Ce sont des antiarythmiques principalement, 80 %. Pas seulement de la cibenzoline, mais il y a des niveaux de preuve sur les antiarythmiques de classe I.

La nocivité décrite, nous avons progressé : un usage moderne, 2020, des antiarythmiques utilisés raisonnablement et de l'ablation. On améliore la morbi-mortalité de ces gens.

M^{me} PINON (XO).- Depuis 91, date de commercialisation de la cibenzoline, il n'y a eu que 21 cas de pharmacovigilance retracés, sur une exposition de 34 521 patients. Le nombre d'effets secondaires est faible si nous considérons la classe. Nous avons un profil safety positif pour la cibenzoline.

M. le P^r FAUCHIER, pour XO.- Il n'y a pas beaucoup de torsades de pointe avec la cibenzoline. Nous n'allongeons pas énormément la repolarisation. C'est le problème de IA IC. Nous avons des flutteurs un sur un. C'est quasiment résolu avec les bradycardisants. Les soucis d'allongement de QT, c'est moins le problème des IC. Je n'en fais pas quelque chose de systématique. Ce n'est pas le propre de ce type de produit.

M. le P^r CLANET.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires de la part des collègues ?

(Réponse négative)

Il ne me reste qu'à vous remercier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais juste demander au laboratoire de préciser les indications. L'audition a fait un focus sur fibrillation auriculaire. La revendication est SMR important, mais dans quelle indication ?

M^{me} PINON (XO).- Dans la récurrence tachycardie supra-ventriculaire. Dans la fibrillation auriculaire.

M. le P^r CLANET.- Merci de vous déconnecter.

M^{me} PINON (XO).- Merci de nous avoir donné l'occasion de nous exprimer.

(Les représentants de XO quittent la visioconférence.)

M. le P^r CLANET.- Nous sommes dans la situation où François et Jean-Claude ont rappelé que, pour délibérer correctement et donner des SMR avec pertinence, nous avons besoin de données

de morbi-mortalité. Encore une fois, nous sommes confrontés à un médicament franco-français développé avec un niveau de preuves qui est plus de l'expérience des cardiologues que de la démonstration scientifique, même s'il a une efficacité. Nous sommes là pour évaluer avec les données à notre disposition.

Nous n'avons pas de données concernant la mortalité et les risques. Il ne faut pas revenir sur la classification IA ou IC. Nous avons le même type d'approche et Jean-Claude l'a rappelé. Pourquoi nous voter directement ou y a-t-il des commentaires ?

M. le P^r DAUBERT.- Je veux faire un commentaire, non pas sur le positionnement. Pour la majorité des rythmologues, c'est une classe I, mais ce n'est pas le problème. Le dossier n'a que six petites études randomisées, faites dans les années 90, sur des effectifs de 17 à 67 patients, avec des suivis d'une semaine à trois mois, six mois au maximum pour une. Nous n'avons pas de données de morbi-mortalité. C'est clair.

La cibenzoline n'est prise en considération dans aucun des registres prospectifs internationaux. Nous n'avons pas de données de vie réelle importantes. Les recommandations internationales, américaines ou européennes, ne parlent plus de la cibenzoline depuis 15 ans. C'est devenu un problème franco-français, comme tu l'as dit tout à l'heure.

Par ailleurs, là aussi, nous avons reparlé tout à l'heure de la méta-analyse de Valembois. Elle n'était pas considérée, parce que c'était nos datas.

Je suis personnellement ennuyé avec ce produit. C'est probablement un bon antiarythmique, une tolérance correcte, mais cela repose uniquement sur des données cliniques. Il n'y a pas de données solides sur ce produit. Nous n'en aurons pas, compte tenu de son mode de développement.

M. le P^r GUEYFFIER.- Le parallèle avec le préviscan est malheureux, je pense. Je n'étais pas là quand la décision de la CT a été prise, mais je la trouve excellente d'éviter les primoprescriptions. Il y a une autre exception française qui peut nous inspirer, le Médiateur. Ce n'est pas un argument raisonnable. Je m'arrête là.

M. le P^r CLANET.- Je n'ai pas osé le dire. La question soulevée est de savoir si pour les patients stabilisés, il faut laisser le médicament. Ils sont stabilisés. Que faut-il faire sur la situation ? Avions-nous évoqué l'hypothèse ? Devons-nous écrire quelque chose sur le sujet ?

M. le P^r NIAUDET.- Je n'en suis pas sûr. Nous ne sommes pas dans la substitution d'antivitaminé comme le préviscan, qui est une situation à risques.

Dans la fibrillation atriale, puisque c'est la revendication indiquée chez les patients à bas risques, cela ne doit pas poser problème. Il se pose comme un antiarythmique de classe IC et nous avons retenu deux autres antiarythmiques de classe IC avec un SMR modéré. Ils sont utilisables et la substitution peut se faire sans risque particulier et sans nécessiter d'hospitalisation ou autres.

M. le P^r CLANET.- Combien y a-t-il de patients actuellement, demande Valérie ?

M. le P^r DAUBERT.- Dans notre rapport, c'était 1,8 % de patients, moins de 2 %.

M. le P^r GUEYFFIER.- On pourrait préciser qu'il faudrait éviter le chevauchement de deux traitements antiarythmiques. C'est le minimum.

M. le P^r CLANET.- Nous avons tous les éléments pour voter. Je vous propose de voter un maintien ou non. Oui ou non. Cela convient-il ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. Bien sûr. Je n'ai pas compris. Est-ce un SMR global pour les nouveaux patients et les anciens ou uniquement les nouveaux ?

M. le P^r CLANET.- Les nouveaux et les anciens.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Merci.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 19 voix — unanimité

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons préciser qu'il faut éviter les chevauchements d'antiarythmie, tel que précisé par François. Nous avons mentionné que c'était un IA. Le RCP dit IC. Je propose de dire qu'il est en IC conformément à son RCP et que la Commission considère qu'il a un mécanisme d'action qui relève plus du IA. Est-ce acceptable ?

M. le P^r DAUBERT.- C'est acceptable. C'est ce que disent les RCP. Il faut regarder la littérature récente qui porte ne porte pas sur les arythmies, mais la cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est du formalisme, mais comme il y a eu cette demande qui n'intervient pas sur votre évaluation, la classe, c'est les données. Mais il faut être précis dans le rapport. L'argument du RCP est assez fort dans le classement qui est fait en tant qu'antiarythmique.

M. le P^r CLANET.- Merci.