

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 décembre 2012

CORDARONE 200mg, comprimé sécable

Boite de 30 (CIP : 34009 302 5650-3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	Amiodarone (chlorhydrate)
Code ATC (2012)	C01BD01 (anti-arythmique classe III)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Prévention des récurrences des : - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital [...] ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ; - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - fibrillations ventriculaires. Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20/10/1987 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012	
	C	Système cardiovasculaire
	C01	Médicaments en cardiologie
	C01B	Antiarythmiques, classes I et III
	C01BD	Antiarythmiques, classe III
	CO1BD01	Amiodarone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité CORDARONE 200mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009) en vue de son renouvellement d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ;
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ;
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ;
- fibrillations ventriculaires.

Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans la fibrillation auriculaire. Seules ont été prises en compte les données pertinentes et réalisées aux posologies recommandées :

- La méta-analyse de Freemantle 2011¹, qui a inclus 39 études afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des principaux anti-arythmiques versus placebo.
- La méta-analyse de Doyle 2009², qui a inclus 12 études afin d'évaluer l'amiodarone en terme de maintien du rythme sinusal versus placebo ou anti-arythmiques ralentisseurs de la fréquence cardiaque.
- La méta-analyse de Calkins 2009³, qui a inclus 63 études dont 11 concernaient l'amiodarone afin de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par anti-arythmique à celle de l'ablation par radiofréquence.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des précédents avis de la Commission.

04.2 Tolérance

■ Les données de tolérance relatives à l'amiodarone (CORDARONE) ont été actualisées dans l'avis de la commission de la transparence de MULTAQ du 22 juin 2011 (cf.annexe).

■ Pour la présente demande, le laboratoire a fourni 5 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2011. Ces données concernent les formes comprimé et solution pour perfusion de CORDARONE. Leur analyse permet d'estimer l'exposition des patients à CORDARONE à 2 467 millions de jours de traitement (sur la base d'une dose quotidienne de 200 mg). Au total, au cours de la période couverte par les PSURs, 6 334 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 4 367 graves dont 886 non listés. Les systèmes organes classes ayant signalé le plus grand nombre d'effets indésirables graves et inattendus liés au traitement sont les suivants :

- troubles cardiaques (n=336), dont les plus fréquents sont bradycardie (27), insuffisance cardiaque (47), torsade de pointe (43), arrêt cardiaque (23), allongement du QT (22),
- troubles neurologiques (n=129) : syncope (14), convulsions (12),
- atteinte pulmonaire (116) : maladie pulmonaire interstitielle (25).

■ Par ailleurs, certains effets portant sur amiodarone forme orale ont fait l'objet d'une analyse cumulative ou d'un monitoring dans les 5 PSUR :

- pancréatite (PSUR 2007, 2008),
- tumeur bénigne pulmonaire (PSUR 2008, 2009),
- torsades de pointe (PSUR 2009),
- eczéma (PSUR 2008, 2009),
- choc anaphylactique, AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) et DRESS (PSUR 2009),
- convulsion (PSUR 2010),
- interactions entre amiodarone et dabigatran, amiodarone et jus de pamplemousse, amiodarone et colchicine (PSUR 2011).

Ces effets ont fait ou font l'objet d'un suivi.

¹ Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011, 13:329-345.

² Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009, 84:234-242.

³ Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009, 2:349-361.

► Des modifications de RCP ont été réalisées entre octobre 2007 et avril 2011 :

- Rectificatif du 24 Octobre 2007

Rubrique « Interactions Médicamenteuses » : ajout des Médicaments bradycardisants. Dans les *Associations déconseillées*, ajout de Vérapamil injectable, des Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes et de la Méthadone. Dans les *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi*, ajout du Nébivolol, Vérapamil per os et Tacrolimus.

- Rectificatif du 12 Avril 2010

Rubrique « Contre-Indications » : suppression du Sultopride (mais ajouté dans les *Associations déconseillées*).

Rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des porteurs de pacemakers ou défibrillateurs cardiaques implantables.

Rubrique « Interactions Médicamenteuses » : ajout des Médicaments Antiarythmiques et des Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes. Suppression des Fluoroquinolones dans les *Associations déconseillées*.

Rubrique « Effets Indésirables » : ajout des SIADH, hémorragie pulmonaire, hyponatrémie pouvant faire évoquer un SIADH et angioedème.

► Enfin, pendant la période considérée, plusieurs DMI (demandes de modification de l'information) ont été déposées les :

- 13/05/2009 : Ajout d'une précaution d'emploi avec les molécules métabolisées par le CYP450 3A4 et ajout d'urticaire
- 20/01/2011: Ajout de douleurs lombaires et hyperthyroïdies
- 8/04/2011 : Ajout des items se rapportant à la population pédiatrique

Au total, l'ensemble de ces données n'est pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour CORDARONE.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2012), CORDARONE comprimé a fait l'objet de 899 000. CORDARONE est majoritairement prescrit dans les fibrillations ou flutters auriculaires (46% des prescriptions) et les autres arythmies cardiaques (20 % des prescriptions). Les prescriptions ont majoritairement été réalisées par des médecins généralistes (73%), à des personnes âgées de 75 ans ou plus (57%). La posologie prescrite a été de 1 comprimé par jour pour 84% des prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles du rythme ventriculaires⁴ et supra-ventriculaires^{5, 6, 7} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 23 janvier 2008, la place de CORDARONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ ACC/AHA/ESC 2006 "Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" Circulation.2006;114:e385-e484.

⁵ ESC "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation" European Heart Journal 2012;33:2719-2747.

⁶ ESC "Guidelines for the management of atrial fibrillation" European Heart Journal 2010;31:2369-2429.

⁷ NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35-38.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 janvier 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les tachycardies ventriculaires, les fibrillations ventriculaires et les tachycardies supraventriculaires sont des troubles du rythme qui peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ CORDARONE entre dans le cadre d'un traitement préventif et/ou curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (médicamenteuses et non médicamenteuses).
- ▮ Traitement de 2^{ème} intention dans la prise en charge des tachycardies et fibrillation ventriculaires.
- ▮ Traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge des tachycardies supraventriculaires.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORDARONE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

Extrait de l'avis MULTAQ du 22 juin 2011

« Données disponibles sur l'amiodarone »

Données de pharmacovigilance

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

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

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

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

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

Données de la littérature

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

Néanmoins, une revue récente de la littérature de 2008⁸ précise qu'au cours de la première décennie d'utilisation de cette spécialité (date de première commercialisation 1968) un seul cas d'hépatotoxicité avait été rapporté.

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

Par ailleurs, la base de données de l'OMS (VigibaseTM) qui s'appuie sur des rapports de cas (données issues d'Espagne, de Suède, des Etats-Unis et d'Europe) s'est intéressée spécifiquement aux spécialités potentiellement hépatotoxiques c'est à dire associées à des DILI (drug-induced liver injury) ou à des ALF (acute liver failure). Ce programme de suivi des événements indésirables (Vigibase) a débuté en 1968.

Dans le rapport de 2010⁹, 319 spécialités ont été identifiées comme potentiellement hépatotoxiques dont l'amiodarone pour laquelle 15 144 cas d'atteinte hépatique ont été rapportés dont 131 concernent des insuffisances hépatiques aiguës (Empirical Bayes Geometric Mean : 3,1 [IC 90% - 2,7 ; 3,6]).

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

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

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

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

⁸ Babatin et al. Amiodarone hepatotoxicity. Current Vascular Pharmacology, 2008,6:228-236.

⁹ Suzuki et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase. Drug Saf 2010;83:503-22.

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