

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 février 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 3 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 18 février 2015*

BRINAVESS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon en verre de 25 ml, code CIP 34009 578 679 0 4

Laboratoire CORREVIO

DCI	Vernakalant
Code ATC	C01BG11 (Autre antiarythmique classe I et III)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte : - en l'absence d'intervention chirurgicale : FA d'une durée <7 jours, - après chirurgie cardiaque : FA d'une durée < 3 jours. »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu de : - la démonstration d'efficacité de BRINAVESS, fondée uniquement sur un critère intermédiaire à très court terme qui est le retour en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion, - la seule comparaison à un placebo ou à l'amiodarone utilisée à des doses suboptimales par rapport aux posologies de l'AMM et dans des conditions ne permettant pas d'apprécier objectivement son efficacité, compte tenu de son délai d'action plus long que celui du vernakalant, - de l'absence de démonstration d'un effet sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire, - du fait que des changements itératifs entre rythme sinusal et arythmie peuvent avoir des conséquences graves en termes de risque de thrombose systémique, - de l'existence d'alternatives, - des contre-indications du vernakalant (en association aux anti-arythmiques IV de classe I et III) et des mises en garde à son utilisation avec les formes orales, rendant son utilisation difficile dans un contexte de prise en charge de patients à haut risque, - la difficulté à l'utiliser en cas d'insuffisance cardiaque hémodynamiquement stable, même de classe fonctionnelle I alors que la population cible est majoritairement âgée, il n'y a pas de place pour BRINAVESS dans la stratégie de traitement des patients avec fibrillation auriculaire récente.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) ; 1 ^{er} septembre 2010, Pays rapporteur : Pays-Bas Un Plan de gestion des risques a été mis en place dès l'AMM. Une demande d'études complémentaires a également été faite ; il s'agit d'une étude de tolérance post-commercialisation, actuellement en cours (rapport final prévu en 2016).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2010 C : Système cardiovasculaire C01 : Médicaments en cardiologie C01B : Anti-arythmiques, classe I et III C01BG : Autre anti-arythmique classe I et III C01BG11 : Vernakalant (chlorhydrate de)

02 CONTEXTE

BRINAVESS (vernakalant) a obtenu une AMM le 01/09/2010. Cette spécialité a fait l'objet d'un premier examen par la Commission de la transparence en 2011 en vue de son inscription qui a rendu un avis défavorable au remboursement en date du 2 février 2011. A l'issue de cette évaluation, le laboratoire alors exploitant (MSD) avait souhaité retirer sa demande d'inscription, l'avis définitif n'avait donc pas été rendu.

Le présent avis concerne une nouvelle demande d'inscription déposée par le laboratoire CORREVIO, nouvel exploitant de cette spécialité.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte :
- en l'absence d'intervention chirurgicale : FA d'une durée <7 jours,
- après chirurgie cardiaque : FA d'une durée < 3 jours. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 CONTRE-INDICATIONS

- « Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients présentant une sténose aortique sévère, une pression artérielle systolique < 100 mmHg ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et NYHA IV.
- Présence d'un allongement de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 ms), bradycardie sévère, dysfonction sinusale ou blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et de troisième degré chez les patients sans stimulateur cardiaque.

- Administration d'antiarythmiques par voie intraveineuse (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration de BRINAVESS.
- Syndrome coronarien aigu (incluant infarctus du myocarde) au cours des 30 jours précédents. »

06 BESOIN THÉRAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

La fibrillation auriculaire (FA) est la conséquence d'anomalies structurales ou électrophysiologiques du tissu atrial qui entraînent la formation ou la propagation d'impulsions cardiaques anormales perturbant le rythme cardiaque.

Les FA peuvent être classées en fonction de la durée de l'épisode :

- paroxystique : FA régressant spontanément ou avec intervention dans les 7 jours suivants le début de l'épisode,
- persistante : FA continue durant > 7 jours,
- persistante de longue date : FA continue > 12 mois,
- permanente : lorsque le retour à un rythme cardiaque sinusal n'est plus possible.

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 un niveau donné (atrial, jonctionnel ou ventriculaire). Par conséquent, le choix d'un anti-arythmique dépend de la nature et de la tolérance de l'arythmie ainsi que de la cardiopathie sous-jacente et des risques particuliers du produit, eu égard à la situation clinique du patient.

La prise en charge des patients avec fibrillation auriculaire comprend deux types d'interventions : le contrôle de la fréquence cardiaque et 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 de la FC qui est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en fibrillation auriculaire permanente ou persistante, repose sur des traitements *per os* utilisés en première intention (bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants) et la digoxine lorsque la monothérapie est insuffisante. Dans les situations aiguës, les formes intraveineuses des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques sont recommandées. En cas d'échec au traitement pharmacologique bradycardisant, l'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent permet de contrôler la fréquence cardiaque.
- le contrôle du trouble du rythme lorsque celui-ci est mal toléré par le patient en dépit du traitement ralentisseur. Dans ce cas, les anti-arythmiques, dont le choix dépend de la tolérance et de la situation clinique des patients, sont recommandés (flécaïnide, propafénone*, ibutilide*, amiodarone). Une cardioversion électrique peut également être envisagée en fonction de l'état du patient.

Tous les patients ne sont pas équilibrés avec les traitements disponibles ; le besoin est donc partiellement couvert par les anti-arythmiques existants.

¹ January CT, Wann LS, Alpert JS et Al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am J Coll Cardiol n2014 ;64:e1-76

² Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et Al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart J 2012; 33, 2719–47.

³ Guide ALD HAS « Fibrillation auriculaire » juillet 2007.

⁴ ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart J 2010 ; 31:2915-57

*non disponible en France

2. Prévention des événements thromboemboliques

Elle repose sur les traitements antithrombotiques, anticoagulants (AVK, NACO) ou aspirine.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs sont les autres anti-arythmiques disponibles en forme injectable qui peuvent être proposés dans la fibrillation auriculaire d'installation récente pour assurer le contrôle du trouble du rythme :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FLECAINE (flécaïnide) MEDA PHARMA	Classe I	Traitement des tachycardies ventriculaires, lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et traitement des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.	SMR important	Oui
CORDARONE (amiodarone) SANOFI-AVENTIS	Classe III	Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment : troubles du rythme auriculaire, avec rythme ventriculaire rapide.	SMR important	Oui

07.2 Autres technologies de santé

La cardioversion électrique peut également être proposée.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Indications de l'AMM : Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal, chez l'adulte : - En l'absence d'intervention chirurgicale : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 7 jours, - Après une chirurgie cardiaque : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 3 jours.
Pays-Bas	Oui (décembre 2010)	
Luxembourg	Oui (juillet 2011)	
Finlande	Oui (octobre 2010)	
Suède	Oui (octobre 2010)	
Espagne	Oui (juin 2011)	
Autriche	Oui (janvier 2011)	
Suisse	Oui (août 2011)	
Grèce	Oui (juillet 2011)	
Irlande	Oui (juillet 2011)	
Danemark	Oui (novembre 2010)	
Norvège	Oui (décembre 2010)	
Chypre	Oui (2 ^{ème} trimestre 2012)	
Bulgarie	Oui (4 ^{ème} trimestre 2012)	
Slovénie	Oui (août 2011)	
Slovaquie	Oui (décembre 2011)	
République Tchèque	Oui (janvier 2012)	
Argentine	Oui (2 ^{ème} trimestre 2012)	
Colombie	Oui (1 ^{er} trimestre 2012)	
Pérou	Oui (4 ^{ème} trimestre 2012)	
Costa Rica	Oui (2 ^{ème} trimestre 2012)	
Liban	Oui (3 ^{ème} trimestre 2012)	
Hong Kong	Oui (2 ^{ème} trimestre 2012)	
Koweït	Oui (3 ^{ème} trimestre 2012)	
République Dominicaine	Oui (1 ^{er} trimestre 2012)	
Guatemala	Oui (2 ^{ème} trimestre 2012)	
Honduras	Oui (3 ^{ème} trimestre 2012)	
Belgique	Dossier déposé Juillet 2014 après un premier refus	
Italie	Dépôt de dossier prévu septembre 2014 après un premier refus	
Grande-Bretagne	Demande interrompue par MSD. Le dossier sera représenté en 2015.	

L'AMM de BRINAVESS n'a pas été octroyée par la FDA en 2008 qui avait demandé des informations complémentaires sur la tolérance et la réalisation de l'étude ACT V ; cette étude a été arrêtée prématurément en raison de la survenue d'une hypotension sévère avec choc cardiogénique chez un patient. Les discussions avec la FDA ont repris avec le nouveau laboratoire exploitant et une étude de tolérance chez le chien, dont les résultats sont prévus pour octobre 2014, a été mise en place.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription pour la spécialité BRINAVESS (vernakalant), le laboratoire a déposé les données déjà analysées par la Commission de la transparence en son projet d'avis du 2 février 2011. Ces données sont issues de 5 études randomisées en double-aveugle (4 études versus placebo et 1 étude versus comparateur actif) et une étude ouverte non comparative, dont l'objectif était de déterminer l'efficacité en termes de pourcentage de patients en rythme sinusal pendant au moins une minute au cours des 90 minutes suivant la première injection :

- 3 études dans les accès de fibrillation auriculaire en l'absence d'intervention chirurgicale :
 - 2 études versus placebo : ACT I⁵ et III⁶ dont l'objectif était de comparer l'efficacité du vernakalant (BRINAVESS) en termes d'atteinte du rythme sinusal à celle du placebo, chez des patients avec fibrillation auriculaire récente ou flutter auriculaire⁷.
 - 1 étude versus comparateur actif (étude AVRO⁸) dont l'objectif était de comparer l'efficacité du vernakalant (BRINAVESS) en termes d'atteinte du rythme sinusal à celle de l'amiodarone en solution injectable, chez des patients avec fibrillation auriculaire récente.
- 1 étude (ACT II⁹) dans les accès de fibrillation auriculaire après chirurgie cardiaque dont l'objectif était de comparer l'efficacité du vernakalant (BRINAVESS) en termes d'atteinte du rythme sinusal à celle du placebo, chez des patients avec fibrillation auriculaire après chirurgie cardiaque récente.
- 1 étude de suivi en ouvert ACT IV¹⁰ sans comparateur dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du vernakalant (BRINAVESS) chez des patients avec fibrillation auriculaire récente. Compte tenu de la méthodologie de cette étude (avant/après), seules les données de tolérance seront présentées dans cet avis (cf. paragraphe 9.2.1).
- L'étude SCENE 2¹¹ dont l'objectif était de comparer l'efficacité du vernakalant (BRINAVESS) en termes d'atteinte du rythme sinusal à celle du placebo chez des patients avec flutters auriculaires ; les résultats de cette étude n'ont pas permis à vernakalant (BRINAVESS) de solliciter une indication chez les patients avec flutters auriculaires.

Le laboratoire avait également fait état de l'étude ACT V (étude de phase IIIb, comparative vernakalant (BRINAVESS) versus placebo réalisée chez 470 patients avec fibrillation auriculaire récente). Cette étude a fait l'objet d'un arrêt prématuré en raison de la survenue d'une hypotension

⁵ Roy D et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25

⁶ Pratt CM et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:1277-83.

⁷ L'étude ACT III comportait initialement des patients avec flutter auriculaire (indication non validée par l'AMM). Les critères d'inclusion ont été modifiés par amendement à la suite des résultats négatifs de l'étude SCENE 2.

⁸ Camm et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):313-21

⁹ Kowey et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-9

¹⁰ Stiell et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095-101

¹¹ Camm AJ et al. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace* 2012;14:804-9.

sévère avec choc cardiogénique chez un patient. Cet événement avait été analysé par le CHMP qui avait conclu, en date du 10/12/2010, que :

- le rapport bénéfice risque du vernakalant restait positif avec une marge entre le bénéfice et le risque réduite,
- l'administration de vernakalant devait faire l'objet d'une surveillance particulière associant notamment la réalisation d'un ECG tout au long de l'administration et le monitoring fréquent de la pression artérielle (prévention des hypotensions),
- les prescripteurs devraient être mieux informés des contre-indications du vernakalant et notamment des interactions avec les autres anti-arythmiques de classe I et III dans les 4 heures suivant l'administration de celui-ci,
- il était nécessaire de discuter les précautions d'emploi et d'ajouter une précaution d'emploi pour les patients avec antécédents de bradycardie.

Le CHMP avait alors demandé au laboratoire d'intégrer ces réserves dans le RCP.

Les nouvelles données fournies reposent sur :

- l'étude de surveillance post-commercialisation, SPECTRUM qui a été mise en place dans la cadre du plan de gestion des risques et dont l'objectif était de décrire les patients traités par vernakalant en conditions réelles d'utilisation et d'estimer la fréquence des événements indésirables graves et des événements d'intérêt particulier défini dans le PGR (Post-authorisation safety study – PASS) ; cette étude sera décrite dans le paragraphe 9.3,
- les données de pharmacovigilance issues du dernier PSUR disponible au moment du dépôt,
- les données portant sur le vernakalant en conditions réelles d'utilisation d'un centre suédois, non retenues par la Commission en raison de sa méthodologie (monocentrique, rétrospective)

09.1 Efficacité

9.1.1 Accès de FA en l'absence d'intervention chirurgicale

➤ Etudes versus placebo

Etudes ACT I⁵ et III⁶

Méthode : études de phase III, comparant vernakalant 3,0 mg/kg puis 2,0 mg/kg au placebo, randomisées, double-aveugle, réalisées chez 336 (étude ACT I) et 265 (étude ACT III) patients en FA récente ou flutter auriculaire.

L'étude ACT III prévoyait d'inclure des patients présentant un flutter auriculaire. Toutefois, alors que l'étude ACT III était encore en cours, les résultats de l'étude Scene 2 ont montré que le vernakalant n'était pas efficace chez les patients présentant un flutter auriculaire. Par conséquent, le critère principal de jugement de l'étude ACT III a été modifié par amendement au protocole afin d'exclure les patients présentant un flutter auriculaire et d'harmoniser les critères de jugement secondaires avec ceux de l'étude ACT I.

Critères d'inclusion : patients de 18 ans ou plus avec FA symptomatique ou flutters auriculaire (dans l'étude ACT III, n=26/265 patients inclus), depuis plus de 3 heures et moins de 45 jours, objectivée sur un ECG et :

- traités par anticoagulant,
- hémodynamiquement stables (PAD < 95 mmHg et 90<PAS<160 mmHg),
- poids compris entre 45 à 136 kg.

Les études ACT I et III n'ont inclus aucun patient français.

Traitements :

Etude ACT I :

- vernakalant 3,0 mg/kg, n=221
- Placebo, n=115

Etude ACT III

- vernakalant 3,0 mg/kg, n=134
- Placebo, n=131

Les traitements associés étaient :

	ACT I		ACT III	
	Placebo N=115 N, %	VERNAKALANT (N=221) N, %	Placebo (N=131) N, %	VERNAKALANT (N=134) N, %
Bêtabloquants (IV/per os)	71 (61,7)	128 (57,9)	84 (64,1)	85 (63,4)
Digoxine	36 (31,5)	55 (24,9)	27 (20,6)	21 (15,7)
Antagonistes calciques bradycardisants	27 (23,5)	40 (18,1)	32 (24,4)	25 (18,7)
Antiarythmiques de classe I	8 (7,0)	14 (6,3)	7 (5,3)	17 (12,7)
Antiarythmiques de classe III	5 (4,3)	12 (5,4)	16 (12,2)	13 (9,7)
Sotalol	17 (14,8)	12 (5,4)	9 (6,9)	9 (6,7)

Critère principal de jugement : pourcentage (%) de patients en rythme sinusal (RS) pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes après le début de la première perfusion chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente (plus de 3 heures et jusqu'à 7 jours).

Critères secondaires, notamment : pourcentage (%) de patients en rythme sinusal (RS) chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation plus ancienne (entre 8 heures et 45 jours).

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

Les résultats chez les patients avec FA récente (> 3 heures et ≤ 7 jours) sont issus d'un sous-groupe défini *a priori* :

- 220/336 des patients dans l'étude ACT I (145 patients sous vernakalant et 75 sous placebo),
- 170/265 des patients en intention de traiter dans l'étude ACT III (86 patients sous vernakalant et 84 sous placebo).

Tableau 1 : Pourcentage de patients en RS dans les 90 minutes suivant le début de la première perfusion.

	Vernakalant 3 mg/kg	Placebo	Différence [IC 95%]	p
Etude ACT I	n=221	n=115		
Critère principal : Patients avec FA récente (>3 heures et <7 jours)	n=75/145 51,7%	n=3/75 4%	47,7% [38,5; 57]	<0,0001
Critères secondaires : Patients avec FA ancienne (> 8 jours et < 45 jours)	n=5/76 6,6%	n=0/115 0%	6,6% [1 ; 12,2]	NS
Etude ACT III	n=134	n=131		
Critère principal : Patients avec FA récente (>3 heures et <7 jours)	n=44/86 51,2%	n=3/84 3,6%	47,6% [36,3; 58,9]	<0,0001
Critères secondaires : Patients avec FA ancienne (> 8 jours et < 45 jours)	n=3/32 9,4%	n=1/37 2,7%	6,7% [-4,7 ; 18]	NS

Dans l'étude ACT I, le pourcentage de patients avec FA récente (> 3 heures et < 7 jours) en rythme sinusal dans les 90 minutes après la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe placebo : 51,7% dans le groupe vernakalant versus 4% dans le groupe placebo, différence 47,7% [38,5; 57], OR 24, IC95% [6,9 ; 83,6] p<0,0001.

Dans l'étude ACT III, le pourcentage de patients avec FA récente (> 3 heures et < 7 jours) en rythme sinusal dans les 90 minutes après la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe placebo : 51,2% dans le groupe vernakalant versus 3,6% dans le groupe placebo, différence 47,6% [36,3; 58,9], OR 38,3, IC95% [9,2 ; 159,5] p<0,0001. Dans cette étude, un décès a été observé dans le groupe vernakalant (décès par fibrillation ventriculaire d'un homme de 64 ans avec sténose aortique).

Dans ces deux études, aucune différence significative n'a été observée en termes d'atteinte du RS chez les patients avec FA ancienne (> 7 jours) ; ainsi, l'indication de vernakalant (BRINAVESS) chez ces patients n'a pas été sollicitée.

➤ Etudes versus comparateur actif : étude AVRO⁸

Méthode : étude de phase III, comparant vernakalant 3,0 mg/kg puis 2,0 mg/kg à l'amiodarone 60 mg/kg injectable (5 mg/kg en 1 heure puis 50 mg en 1 heure*), randomisée, double-aveugle, réalisée chez 332 patients FA récente (> 3 heures et < 48 heures).

**La posologie d'amiodarone utilisée dans cette étude n'est pas conforme à celle recommandée dans l'AMM française : 5 mg/kg passés en 20 minutes à 2 heures, renouvelable 2 à 3 fois (traitement d'attaque) puis 10 à 20 mg/kg/j (traitement d'entretien).*

Critères d'inclusion : patients de 18 à 85 ans avec FA symptomatique datant de plus de 3 heures et de moins de 48 heures, éligibles à la cardioversion et :

- traités par anticoagulant,
- hémodynamiquement stables (PAD < 95 mmHg et 100<PAS<160 mmHg),
- de poids compris entre 45 à 136 kg.

Traitements :

- Vernakalant, n=116,
- Amiodarone solution injectable, n=116

Les traitements associés étaient :

	Vernakalant N=116 N (%)	Amiodarone injectable N=116 N (%)
Bêta-bloquants (IV/per os)	63 (54,3)	76 (65,5)
Digoxine	6 (5,2)	10 (8,6)
Antagonistes calciques bradycardisants	10 (8,6)	4 (3,4)
Antiarythmiques de classe I	4 (3,4)	8 (6,9)
Antiarythmiques de classe III	6 (5,2)	8 (6,9)

Critère principal d'évaluation : pourcentage (%) de patients en rythme sinusal (RS) pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes après le début de la première perfusion.

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

Tableau 2 : Pourcentage de patients en RS dans les 90 minutes après le début de la première perfusion.

	Vernakalant n=116	Amiodarone n=116	Différence [IC 95%]	p
Pourcentage de patient en RS après 90 min (+3)	n=60 51,7%	n=6 5,2%	46,6% [36,6 ; 56,5]	<0,0001

Dans l'étude AVRO, le pourcentage de patients avec FA récente (> 3 heures et < 48 heures) en rythme sinusal dans les 90 minutes après la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe amiodarone solution injectable : 51,7% dans le groupe vernakalant versus 5,2% dans le groupe amiodarone, différence 46,6% [36,6 ; 56,5], p<0,0001.

L'étude AVRO est la seule étude versus comparateur actif disponible ; le choix de ce comparateur (amiodarone, solution injectable) devra être discuté au regard des autres anti-arythmiques disponibles et notamment ceux recommandés (grade I) par l'ACC-AHA-HSR 2014 (flécaïnide, propafénone*, ibutilibe*) et par l'ESC en 2010 mises à jour en 2012.

**non disponibles en France*

9.1.2 Accès de FA après chirurgie cardiaque : étude ACT II⁹

Méthode : étude de phase III, comparant vernakalant 3,0 mg/kg puis 2,0 mg/kg au placebo, randomisée, double-aveugle, réalisée chez 161* patients en FA (n=150) ou flutter auriculaire (n=11) depuis 3 à 72 heures après chirurgie cardiaque. L'efficacité des traitements a été évaluée au cours des 90 minutes suivant le début de la première perfusion.

*Le protocole de l'étude prévoyait l'inclusion de 190 patients. Au total, 220 patients ont été randomisés et 161 traités.

Critères d'inclusion : patients de 18 ans ou plus avec FA symptomatique ou flutter auriculaire depuis plus de 3 heures et moins de 72 heures documentée par ECG et :

- ayant subi une chirurgie cardiaque (intervention de pontage aorto-coronaire et/ou de chirurgie valvulaire) dans les 7 jours précédents,
- un rythme sinusal documenté dans les 2 semaines précédant la chirurgie cardiaque,
- hémodynamiquement stables (PAD < 95 mmHg et 90<PAS<160 mmHg).

L'étude ACT II n'a inclus aucun patient français.

Traitements :

- Vernakalant 3.0 mg/kg, n=107
- Placebo, n=54

Les traitements associés ont été :

	Placebo (N=54) N (%)	Vernakalant (N=107) N (%)
Tout traitement	25 (46,3)	41 (38,3)
Bêta-bloquants (IV/per os)	23 (42,6)	35 (32,7)
Antagonistes calciques bradycardisants	3 (5,6)	7 (6,5)
Digitaliques	1 (1,9)	4 (3,7)

Critère principal d'évaluation : pourcentage (%) de patients en rythme sinusal (RS) pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes après le début de la première perfusion.

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

Les résultats portent sur les patients en fibrillation auriculaire récente ou flutter auriculaire (n=11, hors AMM).

Tableau 3 : Pourcentage de patients en RS dans les 90 minutes après le début de la première perfusion.

	Vernakalant N=107	Placebo N=54	Différence [IC 95%]	p
Tous patients	n=48 44,9%	n=8 14,8%	30% [16,7 ; 43,4]	0,0002

Dans l'étude ACT II, le pourcentage de patients avec FA récente (> 3 heures et < 72 heures) ou flutter auriculaire en rythme sinusal dans les 90 minutes après la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe placebo : 44,9% dans le groupe vernakalant versus 14,8% dans le groupe placebo, différence 30% [16,7 ; 43,4], RR=3, IC95% [1,53 ; 5,87], p=0,0002.

9.1.3 Patients avec flutter auriculaire : étude SCENE 2¹¹

Méthode : étude de phase II/III, comparant vernakalant 3,0 mg/kg puis 2,0 mg/kg au placebo, randomisée, double-aveugle réalisée chez 54 patients avec flutter auriculaire depuis 3 à 45 heures. L'efficacité des traitements a été évaluée au cours des 90 minutes suivant le début de la première perfusion.

Critères d'inclusion : patients de 18 ans ou plus avec flutter auriculaire (défini notamment par un rythme cardiaque compris entre 220 et 320 bpm) en arythmie depuis plus de 3 heures et moins de 45 heures et :

- traités par anticoagulant,
- hémodynamiquement stables (PAD < 95 mmHg et 90<PAS<160 mmHg),
- de poids compris entre 45 à 136 kg.

Traitements :

- Vernakalant 3,0 mg/kg, n=39
- Placebo, n=15

Les traitements associés étaient :

	Placebo (N=15) N (%)	Vernakalant (N=39) N (%)
Bêtabloquants (IV/per os)	7 (46,7)	8 (20,5)
Digitaliques	0	3 (7,7)
antiarrhythmics Class III	4 (26,7)	1 (2,6)

Critère principal d'évaluation : pourcentage (%) de patients en rythme sinusal (RS) pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant le début de la première perfusion.

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

Tableau 3 : Pourcentage de patients en RS dans les 90 minutes après le début de la première perfusion.

	Vernakalant N=39	Placebo N=15	Différence [IC 95%]	p
Tous patients	N=1 2,6%	N=0 0	2,6% [-2,4 ; 7,5]	NS

Dans l'étude SCENE 2, aucune différence statistiquement significative en termes de pourcentage de patients avec flutter auriculaire en arythmie récente (> 3 heures et < 45 heures) en rythme sinusal pendant au moins 1 minute dans les 90 minutes suivant la première perfusion n'a été observée entre le groupe vernakalant et le groupe placebo : 2,69% dans le groupe vernakalant versus 0 dans le groupe placebo, différence 2,6% [-2,4 ; 7,5], NS.

Compte tenu des résultats de cette étude, l'indication de BRINAVESS chez les patients avec flutter auriculaire n'a pas été sollicitée.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Selon le RCP : « La sécurité d'emploi de BRINAVESS a été évaluée dans des études cliniques¹² menées chez 1 148 sujets (patients et volontaires sains) qui ont reçu BRINAVESS. Selon les données de 1 018 patients de huit études de phases II et III, les effets indésirables considérés comme liés au médicament, les plus fréquemment observés (> 5 %) dans les 24 premières heures suivant l'administration de BRINAVESS ont été une dysgueusie (troubles du goût) (16,0 %), des étournelements (12,5 %) et des paresthésies (6,9 %). Ces événements sont survenus pendant ou peu après la perfusion, ont été transitoires et ont rarement été un facteur limitant pour le traitement.

Les effets indésirables cliniquement significatifs observés dans les études cliniques incluent des hypotensions et des arythmies ventriculaires.

¹² Dont les études ACT I, II, III, IV et V, étude AVRO, scène 2.

Une bradycardie a été observée essentiellement au moment du retour en rythme sinusal. Avec un taux de réduction de la fibrillation auriculaire significativement supérieur chez les patients traités par BRINAVESS, l'incidence de la bradycardie a été plus élevée au cours des deux premières heures chez les patients traités par le vernakalant que chez ceux qui avaient reçu le placebo (5,4% *versus* 3,8% respectivement). Chez les patients n'ayant pas présenté de retour en rythme sinusal, l'incidence de la bradycardie pendant les deux heures suivant la perfusion a été similaire dans les groupes placebo et vernakalant (4,0 % et 3,8 % respectivement). En général, la bradycardie a majoritairement bien répondu à l'arrêt de BRINAVESS et/ou à l'administration d'atropine.

Flutter auriculaire :

Les patients en fibrillation auriculaire qui reçoivent BRINAVESS ont une incidence plus élevée de transformation en flutter auriculaire dans les deux premières heures suivant l'administration (10 % *versus* 2,5 % sous placebo). Avec la poursuite de la perfusion comme recommandé ci-dessus, le retour en rythme sinusal survient chez la majorité des patients. La cardioversion électrique peut être recommandée chez les autres patients. Dans les études cliniques existantes à ce jour, les patients ayant présenté un flutter auriculaire suite au traitement par BRINAVESS n'ont pas développé de conduction auriculo-ventriculaire 1/1.

Etude ACT IV :

Cette étude ouverte de phase IV a évalué l'efficacité et la tolérance de vernakalant 3 puis 2 mg/kg chez 236 patients adultes avec FA récente (>3 heures et < 7 jours) suivis pendant 24 heures après la première perfusion.

Des arrêts de traitement ont été observés chez 10 patients (4,2%) ; les raisons principales ont été : bradycardie (n=1), hypotension (n=4) et bloc auriculo-ventriculaire gauche.

Des événements indésirables ont été observés chez 51/236 patients inclus (21,6%). Les plus fréquents (> 5%) ont été : dysgueusie, éternuement, paresthésies et toux.

9.2.2 Données issues du PGR

Depuis son AMM initiale, le plan de gestion des risques (PGR) a été mis à jour (cf. annexe), la version en vigueur est datée du 28 janvier 2013. Le flutter auriculaire est passé de risque potentiel important à risque important identifié et l'allongement du complexe QRS a été ajouté.

Le plan de gestion des risques inclut également un plan de minimisation des risques ajoutée en 2012 : inclusion dans la boîte d'une liste d'instructions de pré-perfusion. Il est demandé au prescripteur d'évaluer avec cette liste, avant administration, l'éligibilité du patient pour recevoir la perfusion du médicament. Cette liste devant être placée sur le flacon à perfuser afin d'être lue par le professionnel de santé qui administrera BRINAVESS.

9.2.3 Données issues des PSUR

Depuis sa première commercialisation, l'exposition au vernakalant a été estimée à 14 439 patients¹³ et à 4 062 patients traités pendant la période de 12 mois couverte par le dernier PSUR couvrant la période entre le 1^{er} septembre 2012 et le 31 août 2103.

Pendant cette dernière période de nouveaux effets indésirables ont été identifiés :

- Effets indésirables fréquents : paresthésie buccale,
- Effets indésirables peu fréquents : bloc de branche droit, sensation d'étouffement, congestion nasale, hypoesthésie buccale.

Depuis sa première commercialisation, un total de 255 cas d'effets indésirables a été rapporté, parmi lesquels 56 étaient graves et 199 non graves.

¹³ En faisant l'hypothèse que 1 flacon correspond à un patient.

Parmi les risques identifiés « importants » et suivis dans le cadre du plan de gestion des risques et pendant la période couverte par le dernier PSUR et au cumul depuis le 1^{er} septembre 2010 :

- Hypotension : 12 cas depuis sa commercialisation et 6 cas au cours du dernier PSUR,
- Bradycardies : 45 cas depuis sa commercialisation et 5 cas au cours du dernier PSUR,
- Flutter auriculaire : 32 cas depuis sa commercialisation et 2 cas au cours du dernier PSUR,
- Allongement du complexe QRS à l'ECG : 3 cas au cumul et aucun au cours du dernier PSUR.

09.3 Données en vie réelle : étude SPECTRUM

L'objectif de cette étude observationnelle, prospective non interventionnelle, multicentrique¹⁴ était de décrire les patients traités par vernakalant en conditions réelles d'utilisation et d'estimer la fréquence des événements indésirables graves et des événements d'intérêt particulier tels que définis dans le PGR (Post-autorisation safety study – PASS), à savoir :

- Hypotension : avec pression artérielle systolique < 90 mmHg nécessitant un traitement par vasopresseur,
- Arythmie ventriculaire sévère :
 - Tachycardie ventriculaire soutenue avec une fréquence ventriculaire > 120 battements par minute d'une durée > 30 secondes ou tachycardie ventriculaire nécessitant un traitement par choc électrique ou par antiarythmique,
 - Torsade de pointes d'une durée > 10 secondes,
 - Fibrillation ventriculaire, quelle qu'en soit la durée.
- Flutter auriculaire mal toléré : flutter auriculaire avec une conduction auriculoventriculaire 1 :1 de plus de 10 secondes et une fréquence ventriculaire > 200 battements par minute,
- Bradycardie nécessitant un entraînement électrique (temporaire ou permanent) ou tout autre événement indésirable jugé grave impliquant une bradycardie.

Les risques potentiels de surdosage et d'erreurs médicamenteuses, ainsi que l'efficacité des mesures de minimisation des risques ont également été suivis.

Cette étude prévoyait l'inclusion et le suivi de 2 000 patients ; seul un rapport préliminaire portant sur 468 (24%) patients inclus entre le 1 septembre 2011 et le 17 juin 2013 est disponible. La fin de l'étude est prévue pour août 2015 et le rapport final pour le 1^{er} trimestre 2016.

Caractéristiques des patients :

Age moyen : 62,1 ans,

Poids moyen : 85 kg.

PAS moyenne avant traitement : 130,2 mmHg, PAD : 81,2 mmHg

Fréquence cardiaque : 111 bpm.

A l'inclusion, 217 patients (46,6%) avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA I ou II (classe I : 133 patients (28,5%), classe II : 84 patients (18,0%)). La fraction d'éjection ventriculaire gauche n'était pas documentée pour la grande majorité des patients (82,7%). Quatre-vingt patients (17,1%) présentaient une sténose valvulaire cliniquement significative et 13 (2,3%) un antécédent de remplacement valvulaire.

Onze patients (2,4%) présentaient une cardiomyopathie de nature hypertrophique (n=4), restrictive (n=2) ou une autre cardiomyopathie (n=5). Quarante-six patients (9,9%) présentaient un antécédent d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Caractéristiques de la fibrillation auriculaire

Durée médiane de la fibrillation auriculaire traitée : 16,1 heures (intervalle interquartile : 0,6 – 911,7).chez les patients en dehors d'un contexte chirurgicale et 2,1 heures en post-chirurgie (intervalle interquartile : 0,1 – 519,1).

Type de FA : paroxystiques (61,7%), un premier diagnostic de FA sans précision (19,5%), FA persistante (12,2%), FA post-opératoire (6,0%).

¹⁴ Pas de centre français à l'heure actuelle dans la mesure où le produit n'est pas commercialisé.

La majorité des patients (86,8%) ont été traités par vernakalant pour une FA non chirurgicale et 10,5% pour une FA post-chirurgie cardiaque.

Chez 58 des patients traités en dehors d'un contexte chirurgical, la fibrillation était d'apparition supérieure à 7 jours (hors indication AMM).

Traitements concomitants

- Antiarythmiques de classe Ic : 6,6%,
- Antiarythmiques de classe III : 13,2%,
- Bêtabloquants sélectifs : 74,1%,
- Bêtabloquants non sélectifs¹⁵ : 3,8%,
- Inhibiteurs calciques sélectifs avec effet cardiaque direct¹⁶ : 1,1%,
- Digitaliques : 5,8%.

Environ 32% des patients ont été traités par aspirine ou un autre antiagrégant plaquettaire, 24,6% par anti-vitamine K et 28,4% par héparine.

Résultats :

1. Événements indésirables graves et d'intérêt particulier :

L'analyse principale de l'incidence des événements d'intérêt particulier cliniquement significatifs a porté sur la période de 0 à 2 heures suivant l'administration du vernakalant.

Au total 7 événements d'intérêt particulier, cliniquement significatifs, ont été observés, soit une incidence de 1,5%, IC95% [1,0 ; 3,9] dont 6 dans les 2 heures suivant l'administration du vernakalant et un entre 2 et 4 heures ; il s'agissait de bradycardies significatives dans les 6 cas (1,3%, IC95% [0,1 ; 2,0]) et d'un flutter auriculaire 1/1 associé à un bloc de branche incomplet (0,2%, IC95% [0,1 ; 2,0]).

Trois événements indésirables graves supplémentaires ont été également observés : un angor, une hypotension et une déficience visuelle.

2. Patients présentant des contre-indications au traitement par vernakalant

Quarante-cinq des patients inclus (9,6%) présentaient des contre-indications au traitement par vernakalant, les plus fréquentes étaient : IDM ou SCA de moins de 30 jours (n=14), IC de classe NYHA III ou IV (n=8), allongement de l'intervalle QT (n=5), administration d'un antiarythmique de classe III par voie intraveineuse dans les 4 heures précédant ou les 4 heures suivant l'administration du vernakalant (n=8), PAS < 100 mmHg (n=12).

Un seul des patients ayant présenté une bradycardie significative présentait une contre-indication au vernakalant, aucune contre-indication n'était rapportée chez les autres patients.

3. Mode d'administration du vernakalant et doses administrées

Deux-cent-quatre-vingt-trois patients (60,5%) ont été traités par une dose et 185 par deux doses (39,5%) et au total 7 patients ont reçu une dose supérieure à celle recommandée (>105%).

4. Efficacité observée

Le pourcentage de réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal (retour en rythme sinusal pendant au moins 1 minute pendant les 90 minutes suivant le début de la première ou la deuxième perfusion) a été de 68,6% (321/468 patients : 259 après une perfusion et 62 après deux perfusions).

A noter qu'au cours de l'hospitalisation, 129 cardioversions électriques ont été réalisées après l'instauration du vernakalant et 3 patients ont bénéficié d'une cardioversion chirurgicale (ablation par radiofréquence, cryoablation, ablation par cathétérisme).

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (observationnelle, ouverte) et du fait que seuls des résultats intermédiaires chez 24% des patients prévus dans l'étude sont disponibles, ces résultats ne sont qu'exploratoires.

¹⁵ Sotalol inclus

¹⁶ Diltiazem et vérapamil inclus

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité du vernakalant (BRINAVESS) a été évaluée dans 5 études randomisées en double-aveugle (4 études versus placebo et 1 étude versus comparateur actif) : études ACT I, ACT III, AVRO, ACT II et SCENE 2). La tolérance a également été évaluée dans l'ensemble de ces études ainsi que dans une étude ouverte non comparative (ACT IV) dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance. Le laboratoire a également soumis une étude de suivi en vie réelle, l'étude SPECTRUM pour laquelle seuls des résultats préliminaires (près d'1/4 des patients prévus) sont disponibles.

Principales données d'efficacité

1. Chez les patients avec fibrillation auriculaire sans chirurgie cardiaque

Dans les études ACT I et III, les résultats chez les patients avec FA récente (> 3 heures et ≤ 7 jours) concernent 220/336 des patients de l'étude ACT I (145 patients sous vernakalant et 75 sous placebo) et de 170/265 des patients en intention de traiter dans l'étude ACT III (86 patients sous vernakalant et 84 sous placebo).

Dans l'étude ACT I, le pourcentage de patients avec fibrillation auriculaire récente (> 3 heures et < 7 jours) en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe placebo : 51,7% dans le groupe vernakalant versus 4% dans le groupe placebo, différence 47,7% [38,5; 57], $p < 0,0001$. Il en est de même dans l'étude ACT III avec 51,2% patients du groupe vernakalant en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion versus 3,6% dans le groupe placebo, différence 47,6% [36,3; 58,9], $p < 0,0001$.

Dans ces deux études, aucune différence significative n'a été observée en termes d'atteinte d'un rythme sinusal chez les patients avec fibrillation auriculaire ancienne (> 7 jours). Ceci explique que, l'indication de vernakalant (BRINAVESS) chez ces patients n'a pas été sollicitée.

Dans l'étude AVRO, le pourcentage de patients avec fibrillation auriculaire récente (> 3 heures et < 48 heures) en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe amiodarone injectable : 51,7% dans le groupe vernakalant versus 5,2% dans le groupe amiodarone injectable, différence 46,6% [36,6; 56,5], $p < 0,0001$.

2. Chez les patients avec fibrillation auriculaire après chirurgie cardiaque

Dans l'étude ACT II, chez des patients avec fibrillation auriculaire récente (> 3 heures et < 72 heures) ou flutter auriculaire consécutifs à une chirurgie cardiaque, le pourcentage de patients en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion a été plus important dans le groupe vernakalant que dans le groupe placebo : 44,9% versus 14,8% soit une différence 30% [16,7 ; 43,4], $RR=3$, $IC95\%$ [- 1,53 ; 5,87], $p = 0,0002$.

3. Chez les patients avec flutter

Dans l'étude SCENE 2, chez des patients avec flutter auriculaire récent (> 3 heures et < 45 heures), le pourcentage de patients en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion n'a été différent entre vernakalant et placebo : 2,69% versus 0% soit une différence 2,6 [-2,4 ; 7,5], NS. Compte tenu des résultats de cette étude, l'indication de vernakalant (BRINAVESS) chez les patients avec flutter auriculaire n'a pas été sollicitée.

4. Données en conditions réelles d'utilisation

L'étude SPECTRUM a décrit les patients traités par vernakalant en conditions réelles d'utilisation et d'estimer la fréquence des événements indésirables graves et des événements d'intérêt particulier.

Chez les 468/2 000 patients pour lesquels des résultats sont disponibles (analyse préliminaire) :

- 7 événements d'un intérêt particulier cliniquement significatifs ont été observés (incidence de 1,5%, IC95% [1,0 ; 3,9]) : bradycardies significatives (n=6, 1,3%, IC95% [0,1 ; 2,0]) et flutter auriculaire 1/1 associé à un bloc de branche incomplet (0,2%, IC95% [0,1 ; 2,0]).
- 45 patients (9,6%) inclus présentaient des contre-indications au traitement par vernakalant,
- 283 patients (60,5%) ont été traités par une dose et 185 par deux doses (39,5%) et au total 7 patients ont reçu une dose supérieure à celle recommandée (>105%),
- Le pourcentage de réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal (retour en rythme sinusal pendant au moins 1 minute pendant les 90 minutes suivant le début de la première perfusion) a été de 68,6% (321/468 patients).
- 129 cardioversions électriques ont été réalisées après l'instauration du vernakalant.

Principales données de tolérance

Les événements indésirables graves observés au cours de ces études ont été principalement d'origine cardiaque : hypotension, bradycardie, arythmie ventriculaire, angor, thrombose atriale, arrêt cardiaque, syncope, insuffisance cardiaque, flutter auriculaire.

Discussion

Le critère de jugement principal des 5 études (ACT I, II, III, AVRO et Scène 2) a été le pourcentage de patients en rythme sinusal (RS) pendant au moins une minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion. Le choix d'un critère de jugement fondé sur le passage en RS pendant au moins d'une minute ne correspond pas à une réalité clinique. En effet, un retour en RS est considéré comme cliniquement pertinent s'il est maintenu pendant au moins 24-48 heures et cette donnée n'est disponible que sous forme d'analyse exploratoire dans seulement deux de ces études (ACT I et III) ; l'effet de ce médicament sur la cardioversion, à ce terme n'est donc pas quantifiable.

Par ailleurs, le fait que la cardioversion électrique et d'autres thérapeutiques soient autorisées en recours, 2 heures après la première perfusion, réduit la possibilité d'observer des cardioversions spontanées ou liées à ces médicaments et limite la portée des comparaisons effectuées.

Les seules données versus comparateur actif disponibles reposent sur l'étude AVRO, réalisée chez des patients en l'absence de chirurgie cardiaque, dans laquelle le comparateur utilisé, l'amiodarone injectable (I.V.), a été évalué à des doses inférieures à celles préconisées par l'AMM française et dans des conditions ne permettant pas d'apprécier objectivement son efficacité, compte tenu de son délai d'action plus long que celui du vernakalant. Par ailleurs, le critère de jugement choisi était le pourcentage de patients en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion ; or, il doit être souligné que les changements itératifs entre rythme sinusal et arythmie peuvent avoir des conséquences graves en termes de thrombose systémique.

Aucune étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de vernakalant en termes de prévention de la récurrence de fibrillation auriculaire à moyen terme n'est, à ce jour, disponible.

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité de vernakalant par rapport aux autres anti-arythmiques utilisés dans la réduction de la FA (notamment flécaïnide) ou la cardioversion électrique n'est à ce jour disponible. L'absence de comparaison à la cardioversion est d'autant plus regrettable chez les patients chirurgicaux chez lesquels la cardioversion électrique est appropriée et peut plus aisément être mise en œuvre.

Enfin, il persiste des incertitudes en termes de tolérance cardiaque. A ce titre, une surveillance particulière des hypotensions, des bradycardies, des arythmies ventriculaires et des flutters atriaux a été demandée au laboratoire dans le cadre du PGR ainsi que la mise en place d'une étude post-AMM (étude SPECTRUM). Compte-tenu du fait que seuls des résultats intermédiaires chez 24% des patients prévus dans l'étude sont disponibles, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire a précisé que l'étude SPECTRUM, présentée en paragraphe 9.3, était toujours en cours.

010.1 FA en dehors d'un contexte chirurgical

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 un niveau donné (atrial, jonctionnel ou ventriculaire). Par conséquent, le choix d'un anti-arythmique dépend de la nature et de la tolérance de l'arythmie ainsi que de la cardiopathie sous-jacente et des risques particuliers du produit eu égard à la situation clinique du patient.

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

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 fibrillation auriculaire 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 fibrillation auriculaire rapide, les formes intraveineuses des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques sont recommandées. 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 :

La fibrillation auriculaire peut être mal tolérée par le patient en dépit du traitement ralentisseur. Dans ce cas, la stratégie de restauration et de maintien du rythme sinusal avec un anti-arythmique est préconisée. Une cardioversion électrique ou pharmacologique peut alors être envisagée en fonction de l'état du patient.

Les recommandations en vigueur (ESC 2010 mises à jour en 2012 et AHA 2014) recommandent, pour restaurer le rythme sinusal : flécaïnide, propafénone*, amiodarone, et ibutilide* (recommandations de classe I et/ou II) ; l'ESC 2010 différenciant ces traitements en fonction du degré d'anomalie structurelle cardiaque (absente, modérée ou sévère). Une cardioversion électrique peut également être envisagée en fonction de l'état du patient.

**Non disponibles en France.*

Si la mise à jour 2012 des recommandations de l'ESC 2010 positionnent le vernakalant l'absence d'anomalie structurelle cardiaque ou si celle-ci est mineure (classe I) et dans une population très limitée de patients (patients avec FA d'installation récente (< 7 jours) avec anomalie structurelle cardiaque modérée mais sans hypotension < 100 mm Hg, ni insuffisance cardiaque de classe III et IV, ni antécédents de syndrome coronaire aigu dans les 30 jours, ni sténose aortique sévère) en précisant que le vernakalant doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA I et II (classe IIb) il n'est pas positionné dans les recommandations de l'AHA 2014 n'étant pas enregistré aux Etats-Unis.

La cardioversion est plus efficace lorsqu'elle est réalisée dans les 7 jours suivant le début de l'épisode de fibrillation auriculaire. Les traitements pharmacologiques accélèrent la restauration du rythme sinusal par rapport au placebo chez les patients avec fibrillation auriculaire récente ; mais cet avantage devient modeste après 24 à 48h après l'épisode. Les cardioversions spontanées sont très fréquentes dans les 24 à 48 h suivants l'épisode de fibrillation auriculaire.

Une cardioversion rapide est nécessaire lorsque l'arythmie est la cause d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une hypotension, ou de l'aggravation d'un angor chez un patient coronarien. Le

retour en RS est considérée comme cliniquement pertinent s'il est maintenu pendant au moins 24 à 48 heures.

Le traitement de conversion pose plusieurs problèmes : la récurrence est fréquente 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.

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) et l'aspirine est recommandée comme alternative aux AVK, en cas de contre-indication et chez les patients à bas risque.

010.2 FA dans un contexte chirurgical

Chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque, les recommandations de l'ESC décrivent que les patients hémodynamiquement stables retournent le plus souvent spontanément en rythme sinusal dans les 24 heures suivant l'apparition de la fibrillation auriculaire.

Chez les patients très symptomatiques ou quand le contrôle de la fréquence cardiaque est difficile à obtenir, une cardioversion peut être réalisée. Les recommandations décrivent que la cardioversion électrique est efficace dans 95% des cas, mais que la cardioversion pharmacologique est plus souvent utilisée. Compte-tenu de la cardiopathie sous-jacente, la seule alternative est l'amiodarone.

La cardioversion électrique est recommandée chez les patients hémodynamiquement instables.

Si la mise à jour en 2012 des recommandations de l'ESC décrit que le vernakalant peut être proposé pour la cardioversion post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation auriculaire ≤ 3 jours après une chirurgie cardiaque (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B), il n'est pas positionné dans les recommandations de l'AHA 2014 n'étant pas enregistré aux Etats-Unis.

Place de Brinavess :

Compte-tenu de :

- la démonstration d'efficacité de BRINAVESS, fondée uniquement sur un critère intermédiaire à très court terme qui est le retour en rythme sinusal pendant au moins 1 minute au cours des 90 minutes suivant la première perfusion,
 - la seule comparaison à un placebo ou à l'amiodarone utilisée à des doses suboptimales par rapport aux posologies de l'AMM et dans des conditions ne permettant pas d'apprécier objectivement son efficacité, compte tenu de son délai d'action plus long que celui du vernakalant,
 - de l'absence de démonstration d'un effet sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire,
 - du fait que des changements itératifs entre rythme sinusal et arythmie peuvent avoir des conséquences graves en termes de risque de thrombose systémique,
 - de l'existence d'alternatives,
 - des contre-indications du vernakalant (en association aux anti-arythmiques IV de classe I et III) et des mises en garde à son utilisation avec les formes orales, rendant son utilisation difficile dans un contexte de prise en charge de patients à haut risque,
 - la difficulté à l'utiliser en cas d'insuffisance cardiaque hémodynamiquement stable, même de classe fonctionnelle I alors que la population cible est majoritairement âgée,
- il n'y a pas de place pour BRINAVESS dans la stratégie de traitement des patients avec fibrillation auriculaire récente.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► La fibrillation auriculaire est une pathologie grave qui peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

► BRINAVESS (vernakalant) est un médicament à visée curative.

► Considérant les données disponibles le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

► Eu égard aux alternatives disponibles médicamenteuses (amiodarone solution injectable, flécaïnide injectable) et non médicamenteuse (cardioversion électrique), il n'y a pas d'argument pour situer BRINAVESS dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients avec fibrillation auriculaire récente.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique 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 ischémique¹⁷, d'insuffisance cardiaque¹⁸ et de mortalité^{19,20}.

Le poids concernant le sous-ensemble de patients atteints d'une fibrillation auriculaire d'installation récente, sans insuffisance cardiaque de classe III et IV associée, susceptible de bénéficier d'un traitement par BRINAVESS 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 (*objectif 69 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique*).

Sur la base des données disponibles, même si BRINAVESS offre l'avantage d'une régularisation très rapide compte tenu de sa demi-vie courte, l'impact de BRINAVESS dans la réduction d'une FA en rythme sinusal à 24 heures ne peut être clairement établi, notamment versus amiodarone. De plus, en absence de données sur la prévention des récurrences et des complications associées à la fibrillation auriculaire, l'impact en termes de morbi-mortalité d'un traitement par BRINAVESS n'est, en l'état, pas quantifiable.

L'impact du traitement sur la qualité de vie ne peut être établi sur la base des données disponibles dans la mesure où l'évolution de la qualité de vie n'a été mesurée qu'à très court terme (2 heures après l'administration) dans l'étude AVRO.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée, compte tenu des restrictions d'utilisation liées au traitement par BRINAVESS (contre-indications notamment en cas d'insuffisance cardiaque de classe III et IV NYHA, de syndrome coronaire aigu et chez les patients hémodynamiquement instables, association

¹⁷ Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.

¹⁸ 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.

¹⁹ Benjamin et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.

²⁰ Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.

avec prudence des anti-arythmiques de classe I et III) faisant redouter un potentiel mésusage.

BRINAVESS ne sera donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact de BRINAVESS sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRINAVESS est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

Annexe

Plan de gestion des risques BRINAVESS

Risques identifiés importants	Hypotension Bradycardie Arythmie ventriculaire chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque Flutter auriculaire Allongement du complexe QRS
Risques potentiels importants	Arythmie ventriculaire chez les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque Surdosage, erreur médicamenteuse
Information manquante	Patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et IV Patients non étudiés dans les essais cliniques : - allongement de l'intervalle QT (non corrigé > 440 msec) - bradycardie sévère, dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire et bloc du 2^{ème} et 3^{ème} degré (en l'absence de stimulateur cardiaque) - sténose valvulaire cliniquement significative - cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiomyopathie restrictive, péricardite constrictive Utilisation hors AMM : - patients présentant une sténose aortique sévère, ou une pression artérielle systolique < 100 mmHg, - patients présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu, - patients traités pour une arythmie autre qu'une fibrillation auriculaire Administration d'antiarythmiques de classe I et III par voie intraveineuse dans les 4 à 24 heures avant ou dans les 4 heures après l'administration du vernakalant Administration d'antiarythmiques de classe I et III par voie orale Patients porteurs d'un stimulateur cardiaque Patients présentant une insuffisance hépatique Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation en pédiatrie