

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018****landiolol*****RAPIBLOC 20 mg/2ml, solution à diluer injectable**

Boîte de 5 ampoules en verre de 2 ml (CIP : 34009 550 269 4 5)

**RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion**

Boîte de 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 550 269 1 4)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	<b>C07AB14 (béta-bloquant cardio-sélectif)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.</li><li>- Tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.</li></ul> <b>Landiolol n'est pas indiqué pour une utilisation chronique ».</b>

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'efficacité démontrée de RAPIBLOC sur des critères de substitution (contrôle de la fréquence cardiaque ou conversion en rythme sinusal) dans la population japonaise,</li> <li>- l'extrapolation de ces données aux patients caucasiens sur la base d'études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie,</li> <li>- l'absence de données comparatives par rapport aux autres bêtabloquants injectables déjà disponibles,</li> </ul> <p>la Commission considère que RAPIBLOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires lorsque la fréquence cardiaque rapide exige une intervention spécifique selon l'avis médical. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.</p>
<b>ISP</b>	<b>RAPIBLOC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les spécialités RAPIBLOC représentent un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires lorsque le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée, au même titre que les autres bêtabloquants injectables disposant de ces indications.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 10 novembre 2016 Pays rapporteur : Pays-Bas
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5143-5-8 du code de la santé publique
Classification ATC	C                    Système cardiovasculaire C07                Bêta-bloquants C07A              Bêta-bloquants C07AB            Bêta-bloquants sélectifs C07AB14        landiolol

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités RAPIBLOC (landiolol) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans le traitement des :

- tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire,
- tachycardies sinusales non compensatoires, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.

Le landiolol est un nouveau bêtabloquant cardio-sélectif, administrable par voie injectable (bolus ou perfusion continue), qui se caractérise par une rapidité d'action et une courte durée d'action liée à une demi-vie d'élimination de 4 minutes.

Ces propriétés lui confèrent un intérêt particulier dans les situations d'urgences cardiovasculaires lorsqu'une réduction rapide de la fréquence cardiaque est recherchée. RAPIBLOC n'est pas indiqué pour une utilisation chronique et est réservé à l'usage hospitalier.

En comparaison à l'esmolol, autre bêtabloquant cardio-sélectif IV, le landiolol a une plus courte demi-vie (4 minutes contre 9 minutes), une plus haute sélectivité beta1 adrénergique (ratio beta1/beta2), un plus faible effet inotrope négatif et un effet chronotrope négatif plus marqué<sup>1</sup>.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « **Tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.**
- **Tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.**

**Landiolol n'est pas indiqué pour une utilisation chronique ».**

<sup>1</sup> Rapport final d'évaluation en procédure décentralisée NL/H/3368/001/DC. Juin 2016 (CMDh/200/2007 Rev.6 January 2015)

## 04 POSOLOGIE

---

### « **Posologie**

Le landiolol doit être utilisé par voie intraveineuse dans un environnement permettant une surveillance hémodynamique. L'administration de landiolol doit être mise en œuvre uniquement par des professionnels de santé qualifiés. Le dosage de landiolol doit être titré de façon individuelle.

#### **RAPIBLOC 20mg/2 ml, solution à diluer injectable**

Administrer un bolus intraveineux de 0,1 à 0,3 mg/kg. Il est conseillé de commencer par un bolus de 0,1 à 0,2 mg/kg. L'effet bradycardisant peut durer entre 5 à 20 minutes. Dans le cas où l'efficacité serait insuffisante, augmenter la dose à 0,2 ou 0,3mg/kg.

L'administration par bolus peut être répétée si nécessaire jusqu'à une dose maximale journalière de 100 mg par jour pour un même patient. Cette dose peut être répartie en 5 à 15 doses par jour (5 fois 20 mg par dose par patient correspondant à 5 fois 0,3 mg/kg à 15 fois 7 mg par dose par patient correspondant à 15 fois 0,1mg/kg).

Pour des durées d'administration plus longues, il est préférable d'utiliser la solution pour perfusion de landiolol préparée à partir de la poudre pour solution à perfuser à reconstituer [RAPIBLOC 300mg].

En cas de survenue d'un effet indésirable, la posologie de landiolol peut être réduite ou son administration interrompue, et une prise en charge médicale adaptée devra être mise en place si nécessaire. Chez les patients ayant une pression artérielle systolique basse, une attention particulière sera portée pendant l'ajustement de la posologie et pendant la perfusion d'entretien.

#### **Populations particulières**

##### Sujets âgés (≥ 65ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

##### Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4 et 5.2).

##### Insuffisants hépatiques

Les données disponibles concernant le traitement des insuffisants hépatiques sont limitées (voir rubrique 5.2). Il est recommandé pour les patients insuffisants hépatiques, quel que soit le degré d'insuffisance, de procéder avec précaution à une titration en commençant par la dose la plus faible.

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du landiolol chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise ».

#### **RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion**

RAPIBLOC 300mg ne doit pas être administré sans avoir été reconstitué.

Commencer la perfusion intraveineuse en administrant une dose de charge de 100 microgrammes/kg pendant une minute, suivie d'une perfusion continue de 10 à 40 microgrammes/kg/min (poids du patient en kg).

Dans le cas où un effet bradycardisant rapide (en moins de 2 à 4 minutes) n'est pas désiré, il est possible de débiter l'administration avec la perfusion d'entretien de 10 à 40 microgrammes/kg/min et d'atteindre l'effet recherché en 10 à 20 minutes (poids du patient en kg).

Dose Maximale: Dans le cas où la réponse thérapeutique souhaitée n'est pas atteinte avec cette posologie, la dose d'entretien peut être augmentée jusqu'à 80 microgrammes/kg/min, si l'état cardiovasculaire du patient nécessite et permet une telle augmentation de la dose.

**Tableau 1. Tableau de conversion pour la perfusion intraveineuse initiale, des microgrammes/kg/min aux ml/h (RAPIBLOC 300mg/50ml correspond à une concentration de 6mg/ml)**

Poids du patient en Kg	100 µg/kg pendant une minute	
40	40	ml/h
50	50	ml/h
60	60	ml/h
70	70	ml/h
80	80	ml/h
90	90	ml/h
100	100	ml/h

**Tableau 2. Tableau de conversion pour la perfusion intraveineuse d'entretien, des microgrammes/kg/min aux ml/h (RAPIBLOC 300mg/50ml correspond à une concentration de 6mg/ml)**

Poids du patient en Kg	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 µg/kg/min	40 µg/kg/min	80 µg/kg/min	
40	4	8	12	16	32	ml/h
50	5	10	15	20	40	ml/h
60	6	12	18	24	48	ml/h
70	7	14	21	28	56	ml/h
80	8	16	24	32	64	ml/h
90	9	18	27	36	72	ml/h
100	10	20	30	40	80	ml/h

La dose maximale recommandée journalière de landiolol est de 8 064 mg par patient et par jour (basée sur une posologie de 80 microgrammes/kg/min pour un patient de 70kg et une durée de perfusion maximale de 24 heures). L'expérience est limitée pour des perfusions de landiolol allant au-delà de 24 heures.

En cas de survenue d'un effet indésirable, la posologie de landiolol peut être réduite ou la perfusion arrêtée, et une prise en charge médicale adaptée devra être mise en place si nécessaire. En cas de survenue d'hypotension ou de bradycardie, l'administration de landiolol pourra être re-débutée à une dose inférieure une fois la pression artérielle ou la fréquence cardiaque retournée à un niveau acceptable. Chez les patients ayant une pression artérielle systolique basse, une attention particulière sera portée pendant l'ajustement de la posologie et pendant la perfusion d'entretien.

*Relais par d'autres médicaments:* Dès que la fréquence cardiaque souhaitée est atteinte et l'état clinique du patient stabilisé, un relais par d'autres médicaments (tels que les anti-arythmiques par voie orale) pourra être mis en place.

Lorsque le landiolol sera remplacé par le médicament relais, le médecin devra attentivement se référer à l'information sur le produit choisi et réduire la posologie du landiolol comme suit :

- Dans la première heure suivant l'administration de la première dose du médicament relais, réduire de moitié (50 %) le débit de perfusion de landiolol.
- Après l'administration de la deuxième dose du médicament relais, surveiller la réponse obtenue chez le patient. Si la fréquence cardiaque est maintenue constante pendant la première heure, arrêter la perfusion de landiolol.

### **Populations particulières**

#### **Sujets âgés (≥ 65ans)**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

### Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4 et 5.2).

### Insuffisants hépatiques

Les données disponibles concernant le traitement des insuffisants hépatiques sont limitées (voir rubrique 5.2). Il est recommandé pour les patients insuffisants hépatiques, quel que soit le degré d'insuffisance, de procéder avec précaution à une titration en commençant par la dose la plus faible.

### Dysfonctionnement cardiaque

Chez les patients présentant une diminution de la fonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %, IC < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>, NYHA III-IV), par exemple après une chirurgie cardiaque, pendant une ischémie ou dans les états septiques, des doses initiales plus faibles de 1 microgramme/kg/min, augmentées par paliers jusqu'à 10 microgrammes/kg/min sous surveillance étroite de la pression artérielle, ont été utilisées pour obtenir un contrôle de la fonction cardiaque.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du landiolol chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise. »

## **05 BESOIN MEDICAL**

---

### **05.1 Tachycardie supraventriculaire en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire<sup>2,3,4,5,6,7</sup>**

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque supraventriculaire causant une tachyarythmie. Elle est la conséquence d'anomalies structurales ou électro-physiologiques du tissu atrial qui entraînent la formation ou la propagation d'impulsions cardiaques anormales perturbant le rythme cardiaque.

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent. Sa prévalence, de l'ordre de 1% dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge. Elle est faible avant 40 ans (< 0,5%), mais elle augmente à 5% après 65 ans et est supérieure à 10% chez les personnes de plus de 80 ans (17% au-delà de 85 ans).

Le diagnostic de FA doit être évoqué devant des symptômes variés, comme des palpitations, un malaise, une dyspnée, une douleur thoracique, une complication thromboembolique, et doit être confirmé par un ECG. La FA est le plus souvent asymptomatique (dite « silencieuse »).

La FA est associée à une augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire (en particulier AVC, insuffisance cardiaque) et de mortalité (mort subite) et à une diminution de la qualité de vie.

---

<sup>2</sup> Kirchhof P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart J* 2016;37:2893–962.

<sup>3</sup> HAS. Guide parcours de soins. Fibrillation atriale. Février 2014

<sup>4</sup> HAS. Actes et prestations – Affection de longue durée. Fibrillation auriculaire. Juillet 2015.

<sup>5</sup> Camm AJ 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.

<sup>6</sup> January CT 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* 2014;64:1-76.

<sup>7</sup> Société Française de Médecine d'Urgence. Prise en charge de la fibrillation auriculaire en médecine d'urgence - Recommandations formalisées d'experts. 2015

Les FA peuvent être récentes (< 48 heures) ou chroniques et sont classées en 5 types en fonction de la présentation, de la durée et de la fin spontanée de l'épisode :

- Premier épisode de FA : FA non diagnostiquée auparavant, quelle que soit la durée de l'arythmie ou la présence et la sévérité des symptômes,
- FA paroxystique : FA régressant spontanément ou avec intervention dans les 7 jours suivants le début de l'épisode,
- FA persistante : FA continue durant > 7 jours,
- FA persistante de longue date : FA continue  $\geq$  12 mois,
- FA permanente : lorsque le retour à un rythme cardiaque sinusal n'est plus possible.

La FA progresse habituellement d'épisodes paroxystiques espacés vers des épisodes plus fréquents, puis vers la FA persistante et la FA permanente.

La prise en charge des patients avec FA ou flutter auriculaire comprend deux types d'interventions, associées au contrôle des facteurs favorisants (hypovolémie, hypokaliémie, hypoxie, ...) et des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, valvulopathies, ...) : le contrôle de la fréquence cardiaque et du trouble du rythme, et la prévention des événements thromboemboliques ; ces 2 interventions sont détaillées ci-dessous

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

Le traitement du trouble du rythme a pour but d'améliorer les symptômes liés à la FA et de préserver la fonction cardiaque. Il repose sur deux options selon la sévérité des symptômes : le contrôle de la FC et/ou le contrôle du trouble du rythme.

- Le contrôle de la FC est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en FA. Dans les situations aiguës, chez les patients symptomatiques en FA rapide ( $FC \geq 110$  bpm), le contrôle rapide de la fréquence cardiaque repose en première intention sur l'administration injectable de bêtabloquant (esmolol et propranolol) et d'inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil), et sur leur association à la digoxine lorsque la monothérapie est insuffisante. L'amiodarone par voie injectable est une option thérapeutique réservée aux patients présentant une instabilité hémodynamique ou une fonction cardiaque sévèrement altérée. Chez les patients stables d'emblée ou stabilisés après le traitement initial d'une FA aiguë, le contrôle de la FC peut être réalisé par l'administration orale de bêtabloquant, de digoxine et d'inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil). En cas d'inefficacité de la monothérapie, une thérapie combinée doit être envisagée (bêtabloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant + digoxine). L'amiodarone est un traitement de derniers recours qui doit être réservé aux patients dont la fréquence cardiaque ne peut pas être contrôlée par un traitement combiné. En cas d'échec au traitement pharmacologique bradycardisant, l'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent doit être envisagée pour contrôler la fréquence cardiaque.
- Le contrôle du trouble du rythme est à considérer chez les patients restant symptomatiques et dont la FC est mal tolérée en dépit du traitement ralentisseur. Dans ce cas, les antiarythmiques, dont le choix dépend de la tolérance et de la situation clinique des patients, sont recommandés. Une cardioversion électrique peut également être envisagée en fonction de l'état hémodynamique du patient.

### 2. Prévention des événements thromboemboliques

La prévention des événements thromboemboliques repose sur la prescription d'un traitement anticoagulant oral (AVK, AOD).

La FA est la complication la plus fréquente après une chirurgie cardiaque (survenant chez 15 à 45% des patients) et est associée à une augmentation de la morbidité et mortalité cardiovasculaire. La FA post-opératoire est également une complication retrouvée après d'autres interventions chirurgicales majeures, en particulier chez les patients âgés.

La plupart des patients hémodynamiquement stables retournent spontanément en rythme sinusal dans les 24 h suivant l'apparition de la FA. La prise en charge initiale repose sur la correction des facteurs déclenchant, puis sur le contrôle de la fréquence cardiaque, une anticoagulation ou une cardioversion lorsque la FA est rapide et ne revient pas spontanément au rythme sinusal pendant le suivi. En cas de FA post-opératoire asymptomatique ou sans instabilité hémodynamique, le contrôle de la fréquence cardiaque par bêtabloquant (ou inhibiteurs calciques bradycardisants en cas d'inefficacité) est recommandé. Chez les patients très symptomatiques ou lorsque le contrôle de la fréquence cardiaque est difficile à obtenir, une cardioversion doit être envisagée pour rétablir le rythme sinusal. En cas de FA post-opératoire avec instabilité hémodynamique, une cardioversion électrique ou pharmacologique est recommandée pour la restauration du rythme sinusal.

Une anticoagulation doit être envisagée pour une FA post-opératoire chez les patients à risque thromboembolique.

## 05.2 Tachycardie sinusale non compensatoire<sup>8,9,10</sup>

La fréquence sinusale au repos est généralement comprise entre 50 bpm et 90 bpm, reflétant le tonus vagal.

La tachycardie sinusale est définie par une fréquence cardiaque sinusale > 100 bpm au repos. Elle est fréquente et ses causes sont multiples. La tachycardie sinusale est dite appropriée si elle est provoquée en réponses à des stimuli physiologiques ou à des facteurs exogènes, dans le cas contraire elle est dite d'inappropriée. La tachycardie sinusale est physiologique lorsqu'elle résulte d'influences autonomes appropriées (activité physique, réactions émotionnelles, ...), de causes pathologiques (fièvre, déshydratation, anémie, hypovolémie, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, ...) ou de substances exogènes (caféine, médicaments agonistes, amphétamines, cocaïne, ...). Dans ces cas, la prise en charge est la correction de la cause sous-jacente.

La tachycardie sinusale inappropriée (non compensatoire) est un syndrome dans lequel la fréquence cardiaque sinusale est inexplicablement augmentée et persistante, et les symptômes associés sont présents (faiblesse, fatigue, étourdissements, palpitations cardiaques, ...). Les patients atteints de tachycardie sinusale inappropriée ont généralement une fréquence cardiaque au repos > 100 bpm et une fréquence moyenne sur 24 heures > 90 bpm. Les causes n'en sont pas claires mais les mécanismes responsables correspondent à une dysautonomie, un déséquilibre hormonal (hypersécrétion de catécholamines) ou une hyperactivité intrinsèque du nœud sinusal. Etant donné que le pronostic est généralement bénin, le traitement est principalement symptomatique et peut ne pas être nécessaire. Un traitement bradycardisant par bêtabloquants, généralement par voie orale, peut être envisagé pour la prise en charge des patients symptomatiques. L'ablation du nœud sinusal est une option thérapeutique dans les cas les plus réfractaires de tachycardie sinusale inappropriée.

Il existe un besoin médical à disposer de bêtabloquants injectables aussi efficaces et mieux tolérés (bradycardie et hypotension) pour la prise en charge des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires.

---

<sup>8</sup> Guillot M et al. Mise au point. Les troubles du rythme supraventriculaires en réanimation. *Réanimation* 2009;18:246-53.

<sup>9</sup> Page RL et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:27-115.

<sup>10</sup> Blomstrom-Lundqvist C. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) Developed in Collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J American Coll Cardiol* 2003;42:1493-531.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs sont les médicaments disponibles sous forme injectable et qui sont proposés pour le contrôle de la fréquence cardiaque des patients atteints de fibrillation ou un flutter auriculaire en péri- et post-opératoire et de tachycardies sinusales non compensatoires.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis SMR ASMR	Prise en charge
<b>BREVIBLOC 10 mg/ml, solution pour perfusion</b> <b>BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon</b> <b>et ses génériques</b> (esmolol) BAXTER SAS	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Tachycardie supraventriculaire (hors cas de syndromes de pré-excitation)</u> BREVIBLOC est indiqué en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire ; ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire. BREVIBLOC est également indiqué en cas de tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.</li> <li>- <u>Tachycardie et d'hypertension artérielle en période péri-opératoire</u> BREVIBLOC est indiquée dans le traitement à court terme de la tachycardie et de l'hypertension ayant lieu pendant l'induction et l'intubation trachéale, au cours de la chirurgie, au cours du réveil et de la période post-opératoire, lorsque le médecin considère qu'une telle intervention est indiquée. BREVIBLOC n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans.</li> </ul>	26/06/2002 (inscription complément de gamme) <b>Important</b>	Oui (coll.)
<b>ESMOCARD 2500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion</b> (esmolol) ORPHA DEVEL HANDELS & VERTRIEBS GmbH	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tachycardie supraventriculaire (hors cas de syndromes de pré-excitation), en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire et dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.</li> <li>- Tachycardie et hypertension artérielle en période péri-opératoire et en cas de tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.</li> <li>- ESMOCARD n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants de moins de 18 ans</li> <li>- ESMOCARD n'est pas indiqué pour une utilisation chronique.</li> </ul>	03/02/2016 (inscription) <b>Important ASMR V</b> par rapport à BREVIBLOC	Oui (coll.)
<b>KARNODYL 5 mg/5 ml, solution injectable en ampoule<sup>11</sup></b> (propranolol) PRIMIUS LAB LIMITED	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement d'urgence sous contrôle ECG de différentes formes de tachycardies sympathico-dépendantes : tachycardies sinusales et jonctionnelles, tachycardie de la fibrillation et du flutter auriculaire, certaines tachycardies d'origine ventriculaire.</li> <li>- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).</li> </ul>	05/12/2007 (renouvellement d'inscription) <b>Important</b>	Oui

<sup>11</sup> Il s'agit d'un bêtabloquant non cardio-sélectif, anciennement nommé AVLOCARDYL 5mg/5ml, solution injectable en ampoule.

\*classe pharmaco-thérapeutique

Deux inhibiteurs calciques non-dihydropyridiques par voie injectable sont également recommandés en 1<sup>ère</sup> intention pour le contrôle de la fréquence cardiaque des patients atteints de fibrillation ou un flutter auriculaire sans fonction cardiaque altérée (FEVG  $\geq$  40%) <sup>2</sup>, sans toutefois être indiqués dans ces situations (hors-AMM) :

- le diltiazem : TILDIEM 25 mg, poudre et solution pour préparation injectable IV (*SANOFI-AVENTIS France*),
- le vérapamil : ISOPTINE 5 mg/2 ml, solution injectable (*MYLAN MEDICAL SAS*).

A noter que d'autres médicaments sont indiqués dans les troubles du rythme supraventriculaires mais ne se situent pas au même stade de la stratégie thérapeutique :

- DIGOXINE NATIVELLE ADULTES 0,50 mg/2 ml, solution injectable IV (digoxine), indiqué dans les troubles du rythme supraventriculaire : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire (SMR important, avis du 16/02/2011),
- CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule IV (amiodarone), indiqué dans les troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment les troubles du rythme auriculaire avec rythme ventriculaire rapide (SMR important du générique AMIODARONE AGUETTANT 50 mg/ml, solution injectable, avis du 12/09/2007)

Ces spécialités ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les méthodes ablatives par radiofréquence ou de réduction par choc électrique peuvent être proposées dans certains cas pour contrôler la fréquence cardiaque des patients atteints de fibrillation ou un flutter auriculaire et de tachycardies sinusales non compensatoires. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, elles ne sont de ce fait pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

### ► Conclusion

**Pour le traitement des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres bêtabloquants cités dans le tableau (esmolol et propranolol) et les inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil et diltiazem) disponibles sous forme injectable.**

**Pour le traitement des tachycardies sinusales non compensatoires, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres bêtabloquants cités dans le tableau (esmolol et propranolol) disponibles sous forme injectable.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Le landiolol est autorisé au Japon sous le nom de marque ONOACT 50 depuis octobre 2002 dans les mêmes indications (fibrillation et flutter atrial, tachycardie sinusale), avec une présentation différente : chlorhydrate de landiolol 50mg sous forme lyophilisée, pour préparation injectable.

Il est actuellement autorisé dans 19 pays et est en cours d'enregistrement en Croatie, Chypre, Grèce, Finlande et Chine (dans l'indication « traitement des tachyarythmies supraventriculaires (fibrillation et flutter atrial, tachycardie sinusale) péri-opératoires »).

Le landiolol est également indiqué depuis 2013 au Japon dans le traitement des tachyarythmies supraventriculaires chez les patients présentant des signes de dysfonction ventriculaire gauche.

A ce jour, le landiolol est pris en charge au Japon, en Autriche et en Slovénie, et est en cours d'évaluation en Suède, Allemagne, Pays-Bas et Danemark.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'AMM décentralisée de RAPIBLOC a reposé sur des études cliniques menées à l'appui de la phase d'enregistrement et de post-autorisation japonaise issues d'une revue de la littérature et sur des études de PK/PD réalisées chez des sujets caucasiens.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé :

- 9 des 83 études cliniques réalisées avec ONOACT 50 (nom de marque du landiolol au Japon)<sup>12</sup> dans la population japonaise :
  - o 1 étude clinique ayant évalué l'efficacité du landiolol en perfusion continue dans le traitement des tachycardies supraventriculaires péri-opératoire,
  - o 4 études cliniques ayant évalué l'efficacité du landiolol en perfusion continue dans le traitement des FA paroxystiques post-opératoires,
  - o 4 études cliniques ayant évalué l'efficacité du landiolol en injection unique dans le traitement des réponses hyperdynamiques,
- 4 études de phase I/II ayant pour objectif d'étudier le profil PK/PD du landiolol dans la population caucasienne.

Le laboratoire n'a pas retenu les 74 autres études japonaises compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques (études non-randomisées, études de cas, ...) ou du fait qu'elles aient été réalisées dans des indications hors-AMM (en prévention de la fibrillation atriale post-opératoire).

---

<sup>12</sup> Pour rappel, la présentation du landiolol au Japon est différente de celle en Europe (ONOACT 50 mg, sous forme lyophilisée pour préparation injectable).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Efficacité du landiolol en perfusion

Pour chaque étude, les résultats relatifs à la variation de la fréquence cardiaque ou à la conversion en rythme sinusal ont été résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 : Données bibliographiques évaluant l'efficacité du landiolol en perfusion**

Etude publiée	Type d'étude	Effectifs N Groupes de traitement	Population étudiée	Critère de jugement principal et principaux résultats
<b>Traitement des tachycardies supra-ventriculaires péri-opératoires</b>				
<b>Yoshiya 1997<sup>13</sup></b>  Etude de phase III  Japon	randomisée, double-aveugle, multicentrique	N=275  - <b>landiolol</b> (n=136) : dose de charge de 125 µg/kg/min pendant 1 minute suivi d'une perfusion continue 40 µg/kg/min pendant 10 min  - <b>placebo</b> (n=139)	- tachycardie sinusale ou tachyarythmie supraventriculaire - FC ≥100 bpm - avec ou sans facteurs de risque d'ischémie cardiaque (coronarien et/ou hypertendu) - âge ≥ 18 ans	<u>critère de jugement principal</u> = le taux de recours à une thérapie de secours à 5 min : 67,4% dans le groupe placebo versus 9,9% dans le groupe landiolol (p<0,0001)  <u>parmi les critères de jugement secondaires</u> (correction de Bonferroni) = amélioration de la tachycardie au moins modérée (réduction ≥ 20% ou accès paroxystique cessant de façon intermittente) : 80,3% dans le groupe landiolol versus 9,4% dans le groupe placebo (p=0,0001)
<b>Traitement des FA paroxystiques ou post-opératoires</b>				
<b>Kato 1997<sup>14</sup></b>  Etude de phase III  Japon	prospective, randomisée, double aveugle, multicentrique	N=108  - <b>landiolol</b> (n=52) : dose de charge de 250 µg/kg/min pendant 1 minute puis perfusion continue de 80 µg/kg/min pendant 10 minutes  - <b>placebo</b> (n=56)	- fibrillation ou flutter auriculaire paroxystique - FC ≥100 bpm - âge 16-75 ans - sans NYHA III-IV	<u>critère de jugement principal</u> = amélioration de la tachycardie au moins modérée (réduction ≥ 20% ou accès paroxystique cessant de façon intermittente) : 60,0% dans le groupe landiolol et 2,3% dans le groupe placebo (p=0,0001)

<sup>13</sup> Yoshiya, I, R Ogawa, F Okumura, et al. Clinical evaluation of landiolol hydrochloride (ONO-1101) on perioperative supraventricular tachyarrhythmia: a phase III, double-blind study in comparison with placebo. Rinsho Iyaku. 1997;13: 4949-78.

<sup>14</sup> Kato, K., H. Hayakawa, H. Atarashi, et al. Clinical effect of intravenous infusion of landiolol hydrochloride (ONO-1101) on paroxysmal atrial fibrillation and atrial flutter: A phase III, double-blind study in comparison with placebo. Rinsho Iyaku 1997;13: 4903-24.

<p><b>Sakamoto 2012</b><sup>15</sup></p> <p>Etude de phase III</p> <p>Japon</p>	<p>prospective, randomisée, ouverte, multicentrique</p>	<p>335 patients inclus pour un pontage aorto-coronarien (166 dans le groupe landiolol et 169 dans le groupe diltiazem), parmi lesquels 71 patients ont eu une FA post-opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>landiolol</b> (n=35) : perfusion continue initiale de 0,5-2 µg/kg/min et titrée jusqu'à max 40 µg/kg/min, pendant 24h</li> <li>- <b>diltiazem IV</b> (n=36) : bolus initial de 0,25 mg/kg sur 2 minutes suivi d'une perfusion continue de 3 mg/h titrée jusqu'à un maximum de 15 mg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge entre 20 et 85 ans</li> <li>- fibrillation ou flutter auriculaire post-opératoire <b>après un pontage aorto-coronarien</b></li> <li>- FC ≥100 bpm pendant 5 min</li> <li>- sans NYHA III-IV</li> <li>- FEVG ≥ 35%</li> </ul> <p>Le traitement a débuté lors de la fibrillation ou le flutter auriculaire. La perfusion continue des deux médicaments a été augmentée pour contrôler la FC à moins de 90 bpm.</p>	<p><u>critère de jugement principal</u> = taux de conversion à un rythme sinusal après 8 h de traitement : 54,3% dans le groupe landiolol et 30,6% dans le groupe diltiazem (p&lt;0,05)</p>
<p><b>Taenaka 2013</b><sup>16</sup></p> <p>Etude de phase III</p> <p>Japon</p>	<p>prospective, randomisée, double aveugle, multicentrique</p>	<p>N=151</p> <p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>landiolol (groupe 1 ; n=56)</b> : dose de charge de 30 µg/kg/min pendant 1 minute suivi d'une perfusion de 10 µg/kg/min pendant 10 minutes + 60 µg/kg/min pendant 1 minute puis 20 µg/kg/min pendant 10 minutes</li> <li>- <b>landiolol (groupe 2 ; n=55)</b>: dose de charge de 60 µg /kg/min pendant 1 minute suivi d'une perfusion de 20 µg/kg/min pendant 10 minutes + 125 µg/kg/min pendant 1 minute puis 40 µg/kg/min pendant 10 minutes Si la fréquence cardiaque n'était pas réduite à la fin de la première perfusion, la dose plus élevée était administrée</li> <li>- <b>placebo</b> (n=50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachycardie supraventriculaire 7 jours après une chirurgie cardiaque ou très invasive</li> <li>- patients à haut risque d'ischémie cardiaque</li> <li>- FC ≥120 bpm pendant plus d'une minute avec une anomalie du segment ST ou</li> <li>- FC ≥120 bpm pendant plus de 3 minutes pour une tachycardie sinusale ou pendant 1 min pour les autres types de tachycardie supraventriculaire</li> <li>- âge ≥ 18 ans</li> <li>- sans NYHA III-IV</li> </ul>	<p><u>critère de jugement principal</u> = taux d'amélioration de la FC (réduction ≥ 20% de la valeur basale et FC &lt; 100 bpm) : 42,0% dans le groupe 2 de landiolol, 60,4% dans le groupe 1 de landiolol et 0% dans le groupe placebo (méthode de Bonferroni, p=0,0001 pour chaque comparaison)</p>
<p><b>Nagai 2013</b><sup>17</sup></p>	<p>prospective, randomisée,</p>	<p>N=200</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients hospitalisés, âgés ≥ 20 ans</li> </ul>	<p><u>critère de jugement principal</u> = contrôle de la fréquence cardiaque (réduction ≥ 20% de la FC</p>

<sup>15</sup> Sakamoto A, Kitakaze M, Takamoto S, et Al. Landiolol, an ultra-short-acting beta(1)-blocker, more effectively terminates atrial fibrillation than diltiazem after open heart surgery: prospective, multicenter, randomized, open-label study (JL-KNIGHT study). Circ J2012 76: 1097-101

<sup>16</sup> Taenaka,N, Kikawa S. Dose-dependent effect of landiolol, a new ultra-short-acting beta(1)-blocker, on supraventricular tachyarrhythmias in postoperative patients. Clin Drug Investig 2013; 33: 505-14.

<sup>17</sup> Nagai R, Kinugawa K, Inoue, H et Al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting beta1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J 2013; 7 : 908-16.

Etude de phase III Japon	simple-aveugle, multicentrique	<p>- <b>landiolol</b> (n=93): perfusion initiale de 1 µg/kg/min pouvant être titrée jusqu'à une dose maximale de 10 µg/kg/min. Le Landiolol a été administré pendant ≥ 2 heures et jusqu'à 72 heures.</p> <p>- <b>digoxine IV</b> (n=107): dose initiale de 250 µg titrée par dose additionnelle de 250 µg sur 72h (posologies plus faibles que celles recommandées)</p>	<p>- fibrillation ou flutter auriculaire</p> <p>- FC ≥120 bpm</p> <p>- FEVG entre 25 et 50%</p> <p>- NYHA III ou IV</p>	basale et FC < 110 bpm) après 2 heures : 48% dans le groupe landiolol et 13,9% dans le groupe digoxine IV (p<0,0001)
-----------------------------	--------------------------------	--	---	--

### 8.1.2 Efficacité du landiolol en injection unique

Pour chaque étude, les résultats relatifs à la variation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont été résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4 : Données bibliographiques évaluant l'efficacité du landiolol en injection unique**

Etude publiée	Type d'étude	Effectifs N Groupes de traitement	Population étudiée	Critère de jugement principal et principaux résultats
<b>Traitement des réponses hémodynamiques en péri-opératoire (contrôle de la réponse à l'intubation)</b>				
<b>Kitamura 1997<sup>18</sup></b>  Etude de dose  Japon	randomisée, ouverte	<p>N=53</p> <p>- <b>landiolol</b> (n=34) : administré en bolus après induction de l'anesthésie et avant intubation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 mg/kg (n=12),</li> <li>• 0,25 mg/kg (n=10),</li> <li>• 0,5 mg/kg (n=12), hors AMM</li> </ul> <p>- <b>placebo</b> (n=19)</p>	<p>- patients de chirurgie non cardiaque</p> <p>- devant subir une anesthésie et une intubation</p> <p>- âge ≥ 18 ans</p>	<p><u>critères de jugement</u> (correction de Bonferroni) =</p> <p>- variation de la FC : diminution de la FC entre toutes les doses par rapport au placebo</p> <p>- variation de la PA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminution de la PAS avec la dose 0,5 mg/kg par rapport au placebo</li> <li>• aucune différence avec les 2 autres dosages par rapport au placebo.</li> </ul>

<sup>18</sup> Kitamura A, Sakamoto A, Inoue T et al. Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:467-71.

<p><b>Yamazaki 2005<sup>19</sup></b></p> <p>Etude de dose</p> <p>Japon</p>	<p>randomisée</p>	<p>N=64</p> <p>- <b>landiolol</b> (n=42) : administré en bolus après induction de l'anesthésie et avant intubation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 mg/kg (n=22)</li> <li>• 0,3 mg/kg (n=20),</li> </ul> <p>- <b>placebo</b> (n=22).</p>	<p>- patients de chirurgie non cardiaque,</p> <p>- sans hypertension,</p> <p>- sans cardiopathie</p> <p>- devant subir une anesthésie et une intubation endotrachéale</p> <p>- âge ≥ 18 ans</p>	<p><u>critère de jugement (sans ajustement du risque alpha)=</u></p> <p>- variation de la FC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminution de la FC avec la dose 0,3 mg/kg par rapport au placebo</li> <li>• aucune différence entre la dose 0,1 mg/kg et le placebo.</li> </ul> <p>- variation de la PA :</p> <p>aucune différence n'a été observée avec les 2 dosages versus placebo.</p>
<p><b>Harasawa 2006<sup>20</sup></b></p> <p>Etude de dose</p> <p>Japon</p>	<p>randomisée</p>	<p>N=32</p> <p>- <b>landiolol</b> (n=24) : bolus administré en 10 secondes,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 mg/kg (n=8),</li> <li>• 0,2 mg/kg (n=8),</li> <li>• 0,3 mg/kg (n=8);</li> </ul> <p>- <b>placebo</b> (n=8)</p>	<p>- patients de neurochirurgie en peropératoire</p> <p>- âge ≥ 18 ans</p> <p>Le traitement a débuté 2 heures après le début de chirurgie et en présence d'une tachycardie (FC &gt; 90 bpm pendant plus de 5 minutes) ou une PAS &gt; 100 mmHg.</p>	<p><u>critère de jugement</u> (contrôle du risque alpha par la méthode de Bonferroni) =</p> <p>- réduction de fréquence cardiaque (% par rapport au placebo) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• landiolol 0,1 mg/kg : + 17 %</li> <li>• landiolol 0,2 mg/kg : + 19 %</li> <li>• landiolol 0,3 mg/kg : + 23 %</li> </ul> <p>- variation de la PA :</p> <p>aucune différence n'a été observée sur la diminution de la PAS et PAD avec les 3 dosages versus placebo pendant toute la durée de l'étude, excepté pour la dose de 0,3 mg/kg sur la PAS entre 5 et 10 minutes après l'injection.</p>
<p><b>Sugiura 2007<sup>21</sup></b></p> <p>Etude de dose</p> <p>Japon</p>	<p>randomisée, double-aveugle</p>	<p>N=45 (partie 2 de l'étude)</p> <p>- <b>landiolol</b> (n=23) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1mg/kg (n=12)</li> <li>• 0,2mg/kg (n=11)</li> </ul> <p>- <b>fentanyl</b> (n=11) : 2 mg/kg</p> <p>- <b>placebo</b> (n=11)</p> <p>Administration 4 minutes avant l'intubation.</p>	<p>- patients de chirurgie devant subir une anesthésie</p> <p>- hypertendus</p> <p>- âge ≥ 18 ans</p> <p><u>NB</u> : les patients étaient traités concomitamment avec du propofol à des dosages différents, des traitements antihypertenseurs (source de biais).</p>	<p><u>critère de jugement</u> =</p> <p>- variation de la fréquence cardiaque consécutive à l'intubation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aucune différence entre le landiolol 0,1 mg/kg et le placebo</li> <li>• aucune différence entre le fentanyl et le placebo</li> <li>• diminution de la FC consécutive à l'intubation sous landiolol 0,2mg/kg par rapport au placebo</li> </ul> <p>- variation de la PA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aucune différence entre les deux doses de landiolol et le placebo</li> <li>• diminution de la PAS consécutive à l'intubation sous fentanyl par rapport au placebo</li> </ul>

<sup>19</sup> Yamazaki A, Kinoshita H, Shimogai M et al. Landiolol attenuates tachycardia in response to endotracheal intubation without affecting blood pressure. Can J Anaesth 2005;52:254-7.

<sup>20</sup> Harasawa R, Hayashi Y, Iwasaki M et al. Bolus administration of landiolol, a short-acting, selective beta1-blocker, to treat tachycardia during anesthesia: a dose-dependent study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:793-5.

<sup>21</sup> Sugiura S, Seki S, Hidaka K et al. The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension. Anesth Analg 2007;104:124-9.

### 8.1.3 Etudes de PK/PD

#### ► Chez le volontaire sain caucasien

Trois études PK/PD ont été réalisées chez le volontaire sain caucasien :

- l'étude CPA-410-12<sup>22,23</sup>, randomisée, en double aveugle, avec cross-over, monocentrique, dont l'objectif était d'étudier le profil PK/PD après administration de 3 bolus de doses différentes par intervalles d'une heure de RAPIBLOC 20 mg/2 ml (0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg et 0,3 mg/kg) en comparaison à ONOACT 50 (0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg et 0,3 mg/kg) et BREVIBLOC 10 mg/ml (0,5 mg/kg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), chez 12 sujets caucasiens.  
Cette étude a montré une pharmacocinétique et un effet sur la FC et la PA similaire entre les deux landiolol (RAPIBLOC et ONOACT). Elle a également montré une pharmacocinétique similaire mais un effet sur la FC plus important avec le landiolol en comparaison à l'esmolol (BREVIBLOC). La pression artérielle a diminué de façon similaire entre le landiolol et l'esmolol.
- l'étude CPA-422-12<sup>24</sup>, randomisée, en double aveugle, avec cross-over, monocentrique, dont l'objectif était d'étudier le profil PK/PD de perfusion continue de RAPIBLOC 600 mg (10 µg/kg/min pendant 2 heures, 20 µg/kg/min pendant 2 heures et 40 µg/kg/min pendant 20 heures) en comparaison à BREVIBLOC 10 mg/ml (50 µg/kg/min pendant 2 heures, 100 µg/kg/min pendant 2 heures et 200 µg/kg/min pendant 20 heures) chez 12 sujets caucasiens. Cette étude a montré un effet sur la FC plus marqué sous landiolol que sous esmolol, avec une baisse similaire de la PA entre les deux traitements.
- l'étude CPA-368-10<sup>25</sup>, randomisée, en double aveugle, avec cross-over, monocentrique, dont l'objectif était d'étudier le profil PK/PD de ONOACT 50 (10 ou 20 µg/kg/min pendant 60 ou 100 minutes) et BREVIBLOC 10 mg/ml (10 mg/ml de 50 ou 100 µg/kg/min pendant 60 ou 100 minutes), chez 16 sujets caucasiens dont la FC élevée a été causée par une injection de dobutamine.  
Cette étude a montré une diminution plus lente de la FC après le début de la perfusion de landiolol qu'après la perfusion d'esmolol (délai de baisse de 20 bpm après le début de la perfusion : 6,6 minutes contre 3,0 minutes) et également un retour plus lent aux valeurs pré-administration après l'arrêt de la perfusion (délai d'augmentation de 20 bpm après la fin de la perfusion: 12,3 minutes contre 2,5 minutes). La pression artérielle a été réduite de façon similaire entre les deux traitements.

#### ► Chez des patients caucasiens atteints d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire

L'étude LDLL600.201<sup>25</sup> de phase II, prospective, en ouvert, multicentrique, a étudié le profil PK/PD de deux schémas posologiques du landiolol en perfusion chez 20 patients caucasiens atteints d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire. Les deux groupes de traitement étaient :

- groupe avec dose de charge : bolus de 100 µg/kg/min pendant 1 minute suivi d'une perfusion de 40 µg/kg/min pendant 210 minutes,
- groupe sans dose de charge : perfusion de 40 µg/kg/min pendant 210 minutes.

---

<sup>22</sup> Krumpl G, Ulc I, Trebs M, et al. Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles in a healthy Caucasian group. *Eur J Clin Pharmacol* 2017 ;73:417-28.

<sup>23</sup> Krumpl G, Ulc I, Trebs M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two different landiolol formulations in a healthy Caucasian group. *Eur J Pharm Sci* 2016: 92.64-73.

<sup>24</sup> Krumpl G, Ulc I, Trebs M, et al. Pharmacodynamic and -kinetic behavior of low, intermediate and high dose landiolol during long term infusion in Whites. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;70:42-51.

<sup>25</sup> Seul le synopsis de l'étude a été fourni par le laboratoire.

Le critère de jugement principal de cette étude était le pourcentage de patient avec un contrôle de la fréquence cardiaque après 16 minutes de perfusion, défini par une réduction  $\geq 20\%$  de la FC initiale ou d'une FC  $< 90$  bpm.

Cette étude a montré que 50% des patients ont eu un contrôle de la FC après 16 minutes de perfusion.

► **Un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK)** a été soumis lors l'évaluation de l'AMM décentralisée afin d'extrapoler les données observées chez les sujets asiatiques aux sujets caucasiens. D'après le rapport d'évaluation<sup>1</sup>, cette modélisation a montré un profil PK/PD comparable entre les sujets caucasiens et les sujets asiatiques. Il a ainsi été conclu à une similitude globale de l'efficacité des différentes formulations de landiolol (ONOACT 50, RAPIBLOC) dans les deux populations.

Il est à noter qu'aucune comparaison directe de la pharmacodynamie du landiolol n'a été réalisée entre les sujets japonais et caucasiens.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des PSUR

Le landiolol est un bêtabloquant, utilisé par voie parentérale, autorisé au Japon depuis plus de 15 ans. RAPIBLOC a été approuvé pour la première fois dans l'Union Européenne par une procédure décentralisée le 3 août 2016 aux Pays-Bas, et dispose actuellement d'une AMM dans 22 pays.

D'après le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 3 août 2017 au 2 février 2018, l'exposition au landiolol a été estimée à 3 084 patients (dont 20 patients en France par RAPIBLOC 300 mg). Au cours de cette période, 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, représentant 7 événements indésirables : un cas de bradycardie grave, 3 cas non graves de problème d'utilisation du produit (usage dans la population pédiatrique sans effets indésirables) et 3 cas non graves d'utilisation hors-AMM. Aucun signal de sécurité n'a été identifié au cours de cette période.

Des modifications relatives à la réduction de dose chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche altérée ont été apportées à l'information médicale de référence de RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion.

### 8.2.2 Données issues du RCP

#### ► Effets indésirables

« Les effets indésirables les plus fréquemment observés durant les essais cliniques (1 569 patients) et pendant les études post-marketing ou les cohortes sur l'utilisation et l'efficacité du traitement par landiolol (1 257 patients) ont été l'hypotension et la bradycardie ( $\geq 1$  to  $< 10\%$ ). »

#### « Description des effets indésirables importants

L'hypotension et la bradycardie sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par landiolol. L'hypotension a été observée chez 8,5% des 948 patients traités par landiolol dans les études cliniques contrôlées (vs 2,1% pour le traitement avec placebo, 8,5% pour le traitement de référence et 5,7% sans traitement) et chez 8,6% des 581 patients traités dans des études non contrôlées.

La bradycardie a été observée chez 2,1% des 948 patients traités par landiolol dans les études cliniques contrôlées (vs 0% pour le traitement avec placebo, 2,5% pour le traitement de référence et 2,4% sans traitement) et chez 0,5% des 581 patients traités dans des études non contrôlées.

Dans les études post-marketing ou les cohortes sur l'utilisation et l'efficacité du traitement par landiolol, la fréquence des effets indésirables rapportée pour l'hypotension et la bradycardie a été de 0,8 % et 0,7% respectivement (sur un total de 1257 patients).

Tous les cas d'hypotension et de bradycardie consécutifs au traitement par landiolol dans les études décrites ont été résolues ou se sont améliorées, sans qu'il soit nécessaire d'entreprendre aucune action ou après quelques minutes suivant l'arrêt du landiolol et/ou des traitements associés.

Effets indésirables sérieux rapportés sur la base des études cliniques et des cohortes post-marketing : Un choc dû à une hypotension excessive a été rapporté dans une étude clinique en périopératoire, chez un patient souffrant de saignements importants (l'évènement a été résolu 10 minutes après l'arrêt du landiolol, de la prostaglandine et de l'isoflurane). Un arrêt cardiaque, un bloc auriculo-ventriculaire complet, un arrêt sinusal et une bradycardie sévère ont été rapportés dans les études cliniques et les cohortes de surveillances post-marketing pour le landiolol et étaient principalement retrouvés chez les patients âgés ou chez les patients souffrant de complications telles que l'hypotension ou des maladies cardiaques.

#### Paramètres biologiques :

Des anomalies des paramètres biologiques ont été rapportées dans le contexte d'effets indésirables mais ont aussi été décrites séparément. Dans les études contrôlées, des taux anormaux d'ALAT, ASAT ou de bilirubine ont été rapportés chez 5% des patients traités par landiolol (n=241) et chez 7% des patients du groupe contrôle (n=243). La fréquence globale des modifications des paramètres biologiques dans ces études a été de 8,7% chez les patients traités par landiolol et 13,6% pour le groupe contrôle. Les changements de ces paramètres biologiques se sont résolus spontanément ou sont retournés à la normale, et n'ont pas été considérés comme cliniquement pertinents.

Les données de sécurité concernant l'utilisation de landiolol chez le sujet âgé sont limitées. Certaines limites sont à considérer concernant le profil de sécurité du landiolol, puisque les effets indésirables peuvent également résulter de l'utilisation concomitante de certaines co-médications ou de l'anesthésie.»

### **8.2.3 Plan de gestion des risques**

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version mai 2016) sont les suivants :

#### **- Risques importants identifiés :**

- Hypotension sévère,
- Bradycardie sévère,
- Choc,
- Arrêt cardiaque, arrêt sinusal, bloc AV complet,
- Interaction avec des médicaments affectant la contractilité et la conduction du myocarde :
  - les inhibiteurs calciques, tels que vérapamil et diltiazem,
  - les antiarythmiques de classe I, tels que disopyramide, flécaïnide et propafénone,
  - l'amiodarone,
  - les préparations de digitale,
- Interaction avec les médicaments utilisés pendant l'anesthésie :
  - les anesthésiques à effet bradycardisant, tels que citrate de fentanyl et propofol,
  - les substrats d'estérases, tels que procaïne et suxaméthonium,
  - les inhibiteurs de la cholinestérase, tels que néostigmine.
- Interaction avec l'insuline ou les antidiabétiques oraux entraînant un effet hypoglycémiant accru et un masquage des symptômes hypoglycémiques, tels que la tachycardie.

#### **- Risques potentiels importants :**

- Dépression de la contractilité myocardique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive conduisant à une aggravation de l'insuffisance cardiaque,
- Augmentation subite de la pression artérielle chez les patients atteints de phéochromocytome non traité,

- Bronchospasmes chez les patients atteints de maladies bronchospastiques,
  - Aggravation des troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente),
  - Réactions allergiques / anaphylactiques,
  - Erreurs médicamenteuses,
  - Influence possible suggérée de l'héparine sur la concentration plasmatique du landiolol.
- **Informations manquantes importantes :**
- Utilisation chez la femme enceinte/allaitante,
  - Utilisation chez les patients pédiatriques.

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) a été approuvé par l'EMA en octobre 2014<sup>26</sup> afin d'évaluer l'utilisation du landiolol dans le traitement des arythmies supraventriculaires de l'enfant. Les mesures du PIP comprennent :

- le développement d'une poudre pour solution pour perfusion adaptée à un usage pédiatrique,
- la mise en place d'une étude clinique pour évaluer l'efficacité et la tolérance du landiolol dans le contrôle de la tachycardie supraventriculaire chez les enfants en chirurgie (cf. 08.4 Programme d'étude).

L'achèvement du PIP est prévu en juillet 2018.

## 08.3 Résumé & discussion

RAPIBLOC (landiolol) est un nouveau bêtabloquant cardio-sélectif, administrable par voie injectable (bolus ou perfusion continue), qui se caractérise par une rapidité et une courte durée d'action pour la prise en charge des tachycardies supraventriculaires et des tachycardies sinusales non compensatoires.

Les données appuyant cette demande d'inscription reposent sur 9 études bibliographiques d'efficacité réalisées dans la population japonaise avec la spécialité ONOACT 50<sup>12</sup> et sur 4 études de PK/PD réalisées dans la population caucasienne.

Les 5 études cliniques réalisées chez des patients présentant des tachyarythmies supraventriculaires péri-opératoires, une FA paroxystiques ou une FA post-opératoire (n=805) ont évalué l'efficacité du landiolol en perfusion en termes de réduction de la fréquence cardiaque et/ou de conversion en rythme sinusal. Trois de ces études ont montré une réduction plus importante de la fréquence cardiaque dans le groupe landiolol en comparaison au groupe placebo. Une étude ouverte chez des patients présentant une FA post-chirurgicale a montré un meilleur taux de conversion en rythme sinusal chez les patients traités par landiolol par rapport à ceux traités par diltiazem IV. La dernière étude réalisée versus digoxine IV (posologies inférieures à celles recommandées) chez des patients avec FA a montré un meilleur contrôle de la fréquence cardiaque avec le landiolol.

Les 4 autres études cliniques ont évalué l'efficacité du landiolol en injection unique dans le traitement des réponses hémodynamiques en péri-opératoire en termes de contrôle de la fréquence cardiaque et de pression artérielle. Ces études bibliographiques étaient de faible niveau de preuve étant donné qu'il s'agissait d'étude ouverte avec de faibles effectifs et avec pour certaines une information rare sur les méthodes statistiques.

Parmi les 4 études de PK/PD, 3 randomisées, en double-aveugle, croisées, ont comparé le landiolol par rapport à l'esmolol chez 40 sujets caucasiens sains. Les 2 études ayant évalué RAPIBLOC ont montré un profil pharmacocinétique et une réduction de la pression artérielle similaire entre le landiolol et l'esmolol, avec un effet plus marqué de RAPIBLOC sur la fréquence

---

<sup>26</sup> EMA. European Medicines Agency decision P/0187/2016 (EMA/408654/2016). Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500212992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500212992.pdf)

cardiaque. Une de ces 2 études a également montré une pharmacocinétique et un effet sur la FC et la PA similaire entre les deux spécialités à base de landiolol (RAPIBLOC et ONOACT). La troisième étude, ayant évalué la spécialité japonaise ONOACT 50, a montré une diminution plus lente de la FC et un retour plus lent aux valeurs pré-administration après l'arrêt de la perfusion sous landiolol que sous esmolol, avec une pression artérielle similaire.

La dernière étude de PK/PD ouverte, ayant étudié l'effet du landiolol chez 20 patients caucasiens atteints d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire, a montré un contrôle de la fréquence cardiaque chez 50% de ces patients.

Il est à noter qu'aucune comparaison directe de la pharmacodynamie du landiolol n'a été réalisée entre les sujets japonais et caucasiens. Dans ce contexte, un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie avait été soumis lors de l'évaluation de l'AMM décentralisée afin d'extrapoler les données observées chez les sujets asiatiques aux sujets caucasiens. D'après le rapport d'évaluation<sup>1</sup>, cette modélisation a montré un profil PK/PD comparable entre les sujets caucasiens et les sujets asiatiques. Il a ainsi été conclu à une similitude globale de l'efficacité des différentes formulations de landiolol (ONOACT 50 et RAPIBLOC) dans les deux populations.

Le profil de tolérance de RAPIBLOC semble similaire à celui attendu avec les bêtabloquants injectables d'action rapide, notamment marqué par des hypotensions, des bradycardies et une augmentation des enzymes hépatiques.

### **Discussion**

Les données disponibles ont démontré l'efficacité de RAPIBLOC sur le contrôle de la fréquence cardiaque dans la population japonaise. Chez les patients caucasiens, les données reposent uniquement sur des études de PK/PD. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de RAPIBLOC dans cette population de patients.

Ainsi, au vu des données disponibles, l'impact de RAPIBLOC sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

Il n'existe aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité du landiolol par rapport à l'esmolol qui est actuellement le bêtabloquant injectable le plus utilisée dans le traitement des tachycardies supraventriculaires péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires.

Il est à noter qu'il n'existe à ce jour aucune donnée dans la population pédiatrique (PIP en cours). Ainsi, l'efficacité et la tolérance de RAPIBLOC ne peut être établie dans cette population.

En conséquence, bien que RAPIBLOC semble apporter un avantage par sa plus courte demi-vie, il n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

## **08.4 Programme d'études**

Les études en cours ou à venir en Europe sont les suivantes :

- Une étude de phase III (LANDI-PED), prospective, multicentrique, non-contrôlée, ouverte, réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre du PIP, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du landiolol pour contrôler la tachycardie supraventriculaire chez des patients pédiatriques en réanimation chirurgicale ou en soins intensifs (inclusion prévue fin 2017).
- Une étude de phase IV (LANDI-SEP), prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal est de comparer versus un groupe contrôle (standard of care) l'atteinte de la cible de fréquence cardiaque de 95 bpm chez des patients en choc septique et présentant une fibrillation atriale ou une tachycardie sinusale non-compensatoire (inclusion prévue fin 2017).
- Une étude ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal est de comparer l'efficacité du landiolol versus un groupe contrôle (standard of care) en termes de mortalité et de durée de perfusion de vasopresseurs chez des patients en choc septique et présentant une tachycardie sinusale non-compensatoire, sous vasopresseurs depuis au moins 24 heures mais pas au-delà de 48heures (inclusion prévue mi-2017).

- Une étude pharmacologique, ouverte, monocentrique (Lyon) dont l'objectif principal est de mesurer les effets macro et microcirculatoires de doses croissantes de landiolol chez des patients de chirurgie cardiaque et présentant une fibrillation atriale en période post-opératoire (inclusion prévue début 2018). A noter qu'une extension d'indication dans la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire est en cours de soumission.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 09.1 Tachycardie supraventriculaire en péri-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire<sup>27,3,4,5,6,7</sup>

La prise en charge des patients avec FA ou flutter auriculaire comprend deux types d'interventions, associées au contrôle des facteurs déclenchant (hypovolémie, hypokaliémie, hypoxie, ...) et des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, valvulopathies, ...) : 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 a pour but d'améliorer les symptômes liés à la FA et de préserver la fonction cardiaque. Il repose sur deux options selon la sévérité des symptômes : le contrôle de la FC et/ou le contrôle du trouble du rythme.

Le contrôle de la FC est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en FA. Il vise à ralentir la fréquence cardiaque, avec une cible initiale de fréquence cardiaque au repos inférieure à 110 bpm.

Dans les situations aiguës, chez les patients symptomatiques en FA rapide (FC  $\geq$  110 bpm), le contrôle rapide de la fréquence cardiaque repose en première intention sur l'administration injectable de bêtabloquant et d'inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil), et sur leur association à la digoxine lorsque la monothérapie est insuffisante. Le choix du médicament dépendra des caractéristiques, du degré des symptômes, de la fonction cardiaque, des comorbidités et de l'état hémodynamique du patient. Chez les patients hémodynamiquement stables sans fonction cardiaque altérée (FEVG  $\geq$  40%), les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants sont recommandés en première intention. Chez les patients présentant une fonction cardiaque altérée (FEVG  $<$  40%) ou des signes d'insuffisance cardiaque congestive, il est recommandé de prescrire des bêtabloquants sélectifs titrés en partant de la plus faible dose possible. L'amiodarone par voie injectable est une option thérapeutique réservée aux patients présentant une instabilité hémodynamique ou une fonction cardiaque plus sévèrement altérée.

Chez les patients stables d'emblée ou stabilisés après le traitement initial d'une FA aiguë, le contrôle de la FC peut être réalisé par l'administration orale de bêtabloquant, de digoxine et d'inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil). Le choix du traitement doit être fait sur une base individuelle, en tenant compte des caractéristiques, de la fonction cardiaque et de la préférence du patient. Chez les patients avec une FEVG  $\geq$  40%, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques bradycardisants et la digoxine sont recommandés en première intention. Chez les patients avec FEVG  $<$  40%, il est recommandé de prescrire des bêtabloquants ou de la digoxine. En cas d'inefficacité de la monothérapie, une thérapie combinée doit être envisagée (bêtabloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant + digoxine). L'amiodarone est un traitement de derniers

---

<sup>27</sup> Kirchhof P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart J 2016;37:2893–962.

recours qui doit être réservé aux patients dont la fréquence cardiaque ne peut pas être contrôlée par un traitement combiné.

En présence de FA rapide avec pré-excitation, les stratégies de contrôle du rythme doivent être préférées aux stratégies de contrôle de la FC (bétabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants, digoxine), qui sont contre-indiquées dans ces situations.

L'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent doit être envisagée pour le contrôle de la FC lorsque la thérapie pharmacologique optimale de contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque est insuffisante ou non tolérée.

Le contrôle du trouble du rythme est à considérer chez les patients restant symptomatiques malgré un contrôle adéquat de la fréquence cardiaque. Dans ce cas, la stratégie de restauration et de maintien du rythme sinusal avec un antiarythmique est préconisée. Le choix de l'antiarythmique 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. Une cardioversion électrique peut également être envisagée en fonction de l'état hémodynamique du patient.

Une cardioversion électrique doit être envisagée pour restaurer rapidement le rythme sinusal chez les patients hémodynamiquement instables ou si les mesures pharmacologiques ne permettent pas une amélioration rapide des patients avec une ischémie myocardique persistante, une hypotension symptomatique, une angine de poitrine ou une défaillance cardiaque, il est recommandé d'effectuer une cardioversion électrique sans délai.

Si une cardioversion électrique ou médicale est envisagée, quel que soit le score de risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc), une anticoagulation péri-cardioversion est recommandée.

### **Prévention des événements thromboemboliques<sup>28</sup>**

La prévention des événements thromboemboliques repose sur la prescription d'un traitement anticoagulant oral au long cours.

En cas de FA valvulaire, la prescription d'un traitement anticoagulant par AVK est systématiquement recommandée.

En cas de FA non valvulaire, la prescription d'un anticoagulant oral (AVK ou AOD) doit se faire au regard du risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc) du patient :

- chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  et les femmes avec un score  $\geq 3$ , un traitement anticoagulant oral est recommandé ;
- chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASc = 1 et les femmes avec un score = 2, le traitement anticoagulant est à considérer en fonction des caractéristiques individuelles, en particulier du risque hémorragique, et des préférences du patient ;
- chez les hommes et les femmes sans facteurs de risque supplémentaire (score CHA2DS2-VASc = 0), un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire pour la prévention des événements thromboembolique n'est pas recommandé.

Le choix entre un AOD ou un AVK doit se faire au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après une information adaptée.

L'utilisation des antiagrégants plaquettaires est très limitée et peut être proposée aux patients qui refusent le traitement par anticoagulant oral alors qu'il serait indiqué, ou chez les patients qui présentent une contre-indication aux anticoagulants oraux.

---

<sup>28</sup> HAS. Fiche bon usage des médicaments. Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Mai 2018.

## 09.2 Fibrillation auriculaire dans un contexte chirurgical<sup>27,29</sup> Erreur ! Signet non défini.

La plupart des patients avec une FA post-opératoire hémodynamiquement stable retournent spontanément en rythme sinusal dans les 24 h suivant l'apparition de la FA. La prise en charge initiale repose sur la correction des facteurs déclenchant puis sur le contrôle de la fréquence cardiaque, une anticoagulation ou une cardioversion lorsque la FA est rapide et ne revient pas spontanément au rythme sinusal pendant le suivi. En cas de FA post-opératoire asymptomatique ou sans instabilité hémodynamique, le contrôle de la fréquence cardiaque par bêtabloquant (ou inhibiteurs calciques bradycardisants en cas d'inefficacité) est recommandé. Chez les patients très symptomatiques ou lorsque le contrôle de la fréquence cardiaque est difficile à obtenir, une cardioversion doit être envisagée pour rétablir le rythme sinusal. En cas de FA post-opératoire avec instabilité hémodynamique, une cardioversion électrique ou pharmacologique est recommandée pour la restauration du rythme sinusal.

Une anticoagulation doit être envisagée pour une FA post-opératoire chez les patients à risque thromboembolique.

## 09.3 Tachycardie sinusale non compensatoire<sup>8,9</sup>

Etant donné que le pronostic est généralement bénin, le traitement est principalement symptomatique et peut ne pas être nécessaire. Un traitement bradycardisant par bêtabloquants, généralement par voie orale, peut être envisagé pour la prise en charge des patients symptomatiques. L'ablation du nœud sinusal est une option thérapeutique dans les cas les plus réfractaires de tachycardie sinusale inappropriée.

## 09.4 Place de RAPIBLOC dans les stratégies thérapeutiques

Les spécialités RAPIBLOC représentent un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires lorsque le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée, au même titre que les autres bêtabloquants injectables disposant de ces indications.

---

<sup>29</sup> ESC Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart J 2010 ;31 :2369–429

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

### 010.1 Service Médical Rendu

▀ Les tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoires chez les patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et les tachycardies sinusales non compensatoires peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▀ Les spécialités RAPIBLOC entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

#### ▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoires chez les patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et les tachycardies sinusales non compensatoires,
- leur forte prévalence,
- l'absence de réponse supplémentaire de RAPIBLOC au besoin médical, faute de données comparatives par rapport aux bêtabloquants injectables disponibles,
- l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

RAPIBLOC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAPIBLOC est important dans les indications de son AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité démontrée de RAPIBLOC sur des critères de substitution (contrôle de la fréquence cardiaque ou conversion en rythme sinusal) dans la population japonaise,
- l'extrapolation de ces données aux patients caucasiens sur la base d'études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie,
- l'absence de données comparatives par rapport aux autres bêtabloquants injectables déjà disponibles,

la Commission considère que RAPIBLOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des tachycardies supraventriculaires en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire et des tachycardies sinusales non compensatoires lorsque la fréquence cardiaque rapide exige une intervention spécifique selon l'avis médical. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.

### 010.3 Population cible

La population cible de RAPIBLOC correspond aux patients nécessitant un contrôle rapide de la fréquence cardiaque pour le traitement des tachycardies supraventriculaires en période péri et

post-opératoires chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire ou le traitement des tachycardies non compensatoires.

Compte-tenu de la diversité des situations dans lesquelles RAPIBLOC peut être utilisée, la population cible est difficilement quantifiable à partir des données épidémiologiques disponibles.

Elle peut être approchée à partir des données de ventes de BREVIBLOC, autre bêtabloquant injectable à courte durée d'action. Selon les données GERS, les ventes de BREVIBLOC ont été de 58 210 flacons sur l'année 2017 (54 778 flacons de BREVIBLOC 100 mg/10ml et 3 432 flacons de BREVIBLOC 10 mg/ml). En faisant l'hypothèse d'un flacon par patient en moyenne, la population cible de RAPIBLOC peut être estimée à environ 58 000 patients.

Il s'agit d'une vraisemblablement d'une surestimation étant donné qu'un pourcentage non identifiable de patients seront également traités par BREVIBLOC pour des tachycardies et hypertensions en péri-opératoire, indication non concernée par RAPIBLOC.

Il est rappelé que la vente d'un produit n'indique pas nécessairement son administration.

**En conclusion, la population cible de RAPIBLOC ne peut être précisément quantifiée mais peut être estimée à un maximum de 58 000 patients.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**