



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

propafénone
RYTHMOL 300 mg, comprimé pelliculé sécable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Service médical rendu désormais :

- Modéré (auparavant il était important) dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;
- Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale (auparavant il était important) dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires et dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur implantable.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

1. Tachycardies supraventriculaires

- Prévention des récurrences de la fibrillation atriale

Un traitement antiarythmique peut être envisagé au long cours pour maintenir le rythme sinusal en cas de FA paroxystique ou persistante récurrente symptomatique. Il n'est généralement pas instauré dès le premier épisode de FA. Le traitement antiarythmique au long cours vise à améliorer les symptômes et prévenir les récurrences de FA symptomatique. Il relève d'une prise en charge spécialisée

avec un avis cardiologique et une surveillance au minimum annuelle par ECG. L'ablation par cathéter peut être une alternative thérapeutique en première intention dans des situations particulières ou en seconde intention en cas d'échec du traitement médicamenteux. Elle nécessite un traitement anticoagulant oral et est réservée aux rythmologues.

Place du médicament :

Chez les patients atteints de fibrillation atriale paroxystique ou persistante, en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques, la propafénone (antiarythmique de classe IC) est une alternative thérapeutique pour le maintien du rythme sinusal uniquement chez les patients sans cardiopathie structurelle sous-jacente (cardiopathies ischémiques ou altération de la fonction ventriculaire gauche), prenant en compte les nouvelles données cliniques d'efficacité suggérant une quantité d'effet modérée sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement) au regard de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques), et des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité avec les antiarythmiques de classe IC dans la fibrillation atriale faute de données limitées.

En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide (autre antiarythmique de classe IC) dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], et des incertitudes qui en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté, la Commission recommande l'utilisation des antiarythmiques de classe IC sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect de leurs contre-indications (insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, troubles de la conduction, ...). Elle recommande également de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après une cardioversion et encourage une durée de prescription la plus courte possible.

Chez les patients atteints de fibrillation atriale permanente, la Commission rappelle que les médicaments antiarythmiques oraux n'ont plus de place pour la prévention des récurrences.

- Prévention des récurrences des autres tachycardies supraventriculaires

La stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires hors fibrillation atriale (tachycardies atriales focales, flutter atrial commun, tachycardies jonctionnelles par réentrée nodale, tachycardies jonctionnelles sur voie accessoire) repose en première intention sur l'ablation par cathéter. Un traitement médicamenteux par bêtabloquants ou inhibiteurs calciques non bradycardisants est recommandé en attente ou en cas de refus ou d'échec de l'ablation. L'utilisation des médicaments antiarythmiques oraux est devenue marginale.

Place du médicament :

La propafénone reste recommandée dans les tachycardies atriales focales et les tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire, en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique en association aux mesures hygiéno-diététiques et aux contrôles des facteurs de risques.

La Commission considère que l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux concernés par la réévaluation n'ont plus de place dans les autres types d'arythmies supraventriculaires, incluant notamment les tachycardies nodales ou maladie de Bouveret.

2. Troubles du rythme ventriculaires

- Traitement des récurrences des troubles du rythme ventriculaires

Il s'agit essentiellement des extrasystoles ventriculaires fréquentes ou tachycardies ventriculaires non-soutenues, symptomatiques, chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ou certaines formes de cardiomyopathie arythmogène.

Les recommandations européennes de 2016 mentionnent en traitement de 1ère intention : les bêtabloquants. En cas d'intolérance ou d'échec à cette classe, l'amiodarone per os (hors AMM) avec les précautions d'usage habituelles concernant sa tolérance peut être considérée. Les classes IA et IC ne sont pas recommandées.

L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement adjuvant des tachycardies ventriculaires survenant sur cardiopathie, en complément des autres traitements.

Place du médicament :

Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, la spécialité RYTHMOL (propafénone) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique.

- Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires

À l'exception de certaines maladies cardiaques particulières, la prévention des récurrences des arythmies ventriculaires repose sur un défibrillateur cardiaque automatique implantable, et plus rarement sur les médicaments antiarythmiques. La décision d'implantation d'un DAI nécessite un avis rythmologue. L'implantation n'est envisagée dans les centres autorisés que chez des patients dont l'espérance raisonnable de survie avec un statut fonctionnel satisfaisant est supérieure à 1-2 ans et chez des patients âgés de plus de 30 ans.

Les bêtabloquants (hors sotalol) sont recommandés en première intention chez des patients avec arythmie ventriculaire.

En cas d'échec ou de contre-indication aux bêtabloquants, les recommandations européennes mentionnent les antiarythmiques. Les médicaments antiarythmiques sont utilisés comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires. Le choix du médicament antiarythmique doit tenir compte de la maladie causale et/ou de la cardiopathie associée. Par ailleurs, des actes interventionnels sont des alternatives :

- L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement de 2ème intention des TV idiopathiques récurrentes, après échec du traitement pharmacologique.
- L'ablation est habituellement réalisée par voie percutanée (cathétérisme endovasculaire), rarement par voie sous-épicaire et exceptionnellement par voie chirurgicale.
- Enfin, les autres traitements invasifs ou chirurgicaux tels que la revascularisation du myocarde, la résection d'anévrisme ventriculaire, la dénervation sympathique, l'assistance circulatoire de courte durée, la transplantation cardiaque, l'utilisation de cœur artificiel total ou la sédation anesthésique représentent des situations particulières dont la décision de mise en place se fait au cas par cas sur avis spécialisé.

Place du médicament :

Dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, la spécialité RYTHMOL (propafénone) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique.

3. Prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables

La prévention des chocs électriques non-indispensables et de l'orage rythmique est un objectif majeur de traitement chez les patients avec DAI. L'utilisation des bêtabloquants est recommandée en 1ère intention afin de réduire les chocs appropriés et inappropriés des défibrillateurs.

Les médicaments antiarythmiques sont mentionnés dans les recommandations européennes pour minimiser à la fois les interventions du défibrillateur appropriés et inappropriés chez les patients porteurs d'un défibrillateur, notamment l'amiodarone per os en 2ème intention pharmacologique, en association à un bêtabloquant (utilisation en hors-AMM) notamment en présence d'une insuffisance coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

Place du médicament :

Dans la prévention des chocs cardiaques, la spécialité RYTHMOL (propafénone) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique.

► Recommandations particulières

La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :

- du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire,
- de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard :
 - du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone),
 - du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.

La Commission rappelle qu'en cas de nécessité de changement de traitement, il convient d'éviter tout chevauchement des prescriptions des médicaments antiarythmiques, susceptible d'en aggraver la toxicité.

01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

► Contexte de la réévaluation

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de leurs AMM.

Cette réévaluation fait initialement suite à une demande de la Commission de la Transparence de réexaminer l'ensemble des médicaments antiarythmiques (en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale) au vu de récentes données de tolérance notamment un signal de surmortalité issu d'une méta-analyse Cochrane (2019), identifiées lors de l'évaluation de spécialités appartenant à la classe des antiarythmiques, pouvant compromettre le rapport efficacité/effets indésirables.

En janvier 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été de plus saisie par le Ministère des Solidarités et de la Santé (Direction de la Sécurité Sociale) pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments antiarythmiques oraux dans le même périmètre que celui souhaité par la Commission (cf. Annexe 1).

Les antiarythmiques sont une classe de médicaments hétérogènes qui sont utilisés dans les troubles du rythme cardiaque, en modulant les propriétés d'excitabilité, d'automatisme et de conduction du tissu cardiaque. Les objectifs du traitement antiarythmique sont de rétablir un rythme régulier, de prévenir les récurrences d'arythmie et les événements cardiovasculaires, et de réduire la mortalité associée.

L'utilisation des médicaments antiarythmiques peut être limitée par leur profil de tolérance. Ils sont associés à des effets pro-arythmiques pouvant entraîner des effets indésirables graves cardiaques, tels qu'une mort subite, des torsades de pointe, des troubles de la conduction. De plus, un signal de surmortalité existe depuis quelques années avec certains antiarythmiques de classe I et III, notamment décrit dans une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de 2019.

Les médicaments antiarythmiques présentent également de nombreuses interactions médicamenteuses et de nombreuses situations cliniques qui nécessitent des adaptations de posologie, ainsi qu'une surveillance étroite et régulière.

► Périmètre et spécialités concernées par la réévaluation

Plusieurs classes d'antiarythmiques oraux sont à ce jour distinguées selon leurs effets électrophysiologiques (classification de Vaughan-Williams¹) :

- Classe I (bloqueurs des canaux sodiques rapides à effet stabilisant de membrane), subdivisée en 3 sous-classes (IA, IB et IC) ; **seules les classes IA et IC sont constituées d'antiarythmiques oraux** :
 - Classe IA : disopyramide, hydroquinidine et quinidine ;
 - Classe IC : flécaïnide, propafénone et cibenzoline.
- Classe II (béta-bloquants adrénergiques) : acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol, pindolol et propranolol.
- Classe III (bloqueurs des canaux potassiques) : sotalol, amiodarone, dronedarone et dofetilide.
- Classe IV (inhibiteurs calciques) : diltiazem (hors-AMM) et vérapamil.
- Autres antiarythmiques : digoxine.

¹ Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984;24(4):129-47.

Bien que d'après son RCP, la spécialité EXACOR (cibenzoline) soit classée parmi les médicaments antiarythmiques de classe IC, la Commission considère que la cibenzoline fait partie des médicaments antiarythmiques de classe IA au vu de ses effets électrophysiologiques dominants et d'un effet dépresseur marqué sur la contractilité. Ainsi, dans le rapport d'évaluation de la Commission, elle sera mentionnée en IA. La Commission rappelle que cette classification selon les effets électrophysiologiques n'a pas d'impact sur son évaluation.

Ces médicaments antiarythmiques sont tous anciens (> 25 ans). Les antiarythmiques oraux les plus récents de la classe III ont soit été retirés du marché français (dofetilide)², soit obtenu un avis défavorable au remboursement par la Commission de la Transparence (dronédarone)³. Par ailleurs, aucune des spécialités à base de quinidine (classe IA) disponibles par voie orale en France n'est indiquée dans les troubles du rythme cardiaque. Ils ne font, de ce fait, pas l'objet de la présente réévaluation.

A noter que les classes II, IV et autres antiarythmiques ne sont pas concernées par cette réévaluation dans la mesure où ces médicaments n'ont pas d'effet antiarythmique direct sur le potentiel d'action du cardiomyocyte.

Au total, les spécialités concernées par la présente réévaluation sont les médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III disponibles en France indiqués dans les troubles du rythme cardiaque :

- **Classe IA** : disopyramide (ISORYTHM, RYTHMODAN), hydroquinidine (SERECOR) et cibenzoline (EXACOR)⁴.
- **Classe IC** : flécaïnide (FLECAINE) et propafénone (RYTHMOL).
- **Classe III** : sotalol (SOTALEX) et amiodarone (CORDARONE).

Globalement, la réévaluation porte sur le périmètre suivant :

- **Le traitement et/ou la prévention des récidives des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,**
- **Le traitement et/ou la prévention des récidives des troubles du rythme cardiaque ventriculaires,**
- **La prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables.**

Les indications précises de chaque spécialité sont présentées dans le tableau 1 du rapport d'évaluation.

Dans ses anciens avis⁵, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) pour les médicaments antiarythmiques oraux de :

- **classe IA** était **modéré** dans les indications de l'AMM, excepté pour EXACOR (cibenzoline) pour lequel le SMR était **important**,
- **classe IC** était **important** dans les indications de l'AMM,
- **classe III** était **important** dans les indications de l'AMM.

Compte tenu de leur profil de tolérance, la Commission avait souhaité que **leur primo-prescription soit réservée aux cardiologues** (cf. Annexe 3).

² Le dofetilide a obtenu une AMM européenne en 1999 mais a été retiré du marché français en 2004 à la demande du laboratoire.

³ Avis de réévaluation de MULTAQ du 22/06/2011 et avis d'inscription du 03/02/2016 (demande retirée du laboratoire en cours d'instruction).

⁴ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action.

⁵ Avis de la commission de la Transparence du :

- 19 décembre 2012 relatifs aux renouvellements d'inscriptions des spécialités SOTALEX (sotalol), SERECOR (hydroquinidine), RYTHMODAN (disopyramide) et RYTHMOL (propafénone).
- 16 octobre 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités ISORYTHM (disopyramide).
- 9 janvier 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités FLECAINE (flécaïnide).

A noter qu'en raison de difficultés d'approvisionnement l'ANSM avait restreint en mai 2013⁶ la prescription initiale de SERECOR (hydroquinidine) aux cardiologues afin de réserver son utilisation aux seuls patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique : « **patients souffrant d'un syndrome de Brugada ou d'autres canalopathies pouvant conduire à des arythmies ventriculaires malignes, qu'ils soient appareillés ou non** ». Le problème d'approvisionnement a été résolu en mars 2014 et la spécialité SERECOR (hydroquinidine) a pu à nouveau être prescrite dans toutes les indications de son AMM. Néanmoins, les conditions de prescription ont été maintenues en France **avec une restriction de la prescription initiale aux cardiologues, sans renouvellement restreint**.

Toutes les données cliniques, les comparateurs cliniquement pertinents, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des médicaments antiarythmiques oraux » de la Commission daté du 16 septembre 2020.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables ».

03 POSOLOGIE

« La posologie usuelle est de 450 à 600 mg fractionnés en 2 ou 3 prises par jour pendant la période de titration et en traitement d'entretien chez les patients pesant environ 70 kg.

La posologie maximale est de 1 comprimé à 300 mg 3 fois par jour.

La dose quotidienne doit être diminuée en conséquence chez les patients pesant moins de 70 kg.

Ne pas augmenter la posologie avant 3 à 4 jours de traitement.

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients présentant un élargissement significatif du complexe QRS ou un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

La dose d'entretien individuelle doit être déterminée sous surveillance cardiologique incluant une surveillance ECG et des contrôles répétés de la pression artérielle (phase de titration).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique.

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale, une accumulation du médicament peut se produire aux doses thérapeutiques habituelles. Néanmoins, l'augmentation du dosage en chlorhydrate de propafénone est tout de même possible chez ces patients en surveillant l'ECG et les concentrations plasmatiques.

Sujets âgés :

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée dans cette population de patients, toutefois, une plus grande sensibilité des personnes âgées ne peut être exclue, par conséquent, ces patients nécessitent une surveillance particulière. La même recommandation s'applique au traitement d'entretien.

⁶ Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Serecor : Modification exceptionnelle et transitoire des conditions de prescription et de délivrance en raison d'un risque de rupture de stock - Point d'information. 05/04/2013 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2013.

Chez le sujet âgé, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique. Si une augmentation de la posologie est nécessaire, elle peut être réalisée après 5 à 8 jours de traitement. »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation « Réévaluation des médicaments antiarythmiques oraux » et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Troubles du rythme supraventriculaires

▮ Les troubles du rythme supraventriculaires, principalement représentés par la fibrillation atriale, sont des maladies graves qui peuvent altérer la qualité de vie et engager le pronostic vital du patient immédiatement (mort subite) ou par suite de complications (insuffisance cardiaque, AVC).

▮ La spécialité RYTHMOL (propafénone) entre dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la propafénone est modeste dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires compte tenu :

- de sa quantité d'effet modeste sur la prévention des récurrences de la fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement),
- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité,
- de nouvelles données limitées sur la mortalité, induisant des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité dans la fibrillation atriale dans la mesure où une surmortalité a été démontrée dans le cadre de la prévention de la mort subite après infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST),
- de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques).

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

▮ La spécialité RYTHMOL (propafénone) est, en association aux mesures hygiéno-diététiques et aux contrôles des facteurs de risques, une alternative thérapeutique uniquement chez les patients sans cardiopathie structurelle sous-jacente (cardiopathies ischémiques ou altération de la fonction ventriculaire gauche) pour la prévention des récurrences de fibrillation atriale paroxystique ou persistante après rétablissement du rythme sinusal. Elle reste recommandée dans les tachycardies atriales focales et les tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire, en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique.

En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], et des incertitudes qui en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté, la Commission recommande l'utilisation des deux antiarythmiques de classe IC sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect de leurs contre-indications (insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, troubles de la conduction, ...). Elle recommande également de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après une cardioversion et encourage à une durée de prescription la plus courte possible.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des troubles du rythme supraventriculaires,
- de leurs fortes prévalences,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de nouvelle donnée robuste démontrant un impact sur la morbi-mortalité au regard des données disponibles, qui ont suggéré une efficacité uniquement sur la prévention des récurrences de la FA par rapport au placebo (avec une quantité d'effet modeste),
- de l'absence de nouvelle donnée robuste sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

RYTHMOL (propafénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYTHMOL (propafénone) est modéré au regard des alternatives disponibles dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche » et aux posologies de l'AMM.

4.1.2 Troubles du rythme ventriculaires

▮ Les troubles du rythme ventriculaires sont des maladies graves qui peuvent entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque du patient.

▮ La spécialité RYTHMOL (propafénone) entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif des récurrences des troubles ventriculaires.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la propafénone est mal établi dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité,
- de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques).

▮ Dans la prévention des récurrences, il existe des alternatives thérapeutiques. Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires, aucun autre antiarythmique ayant l'AMM n'est recommandé (cf. 08. Stratégie thérapeutique).

▮ La spécialité RYTHMOL (propafénone) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des troubles du rythme ventriculaires,
- de leurs prévalences,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité,

- de l'absence de nouvelle donnée démontrant un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
 - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,
- RYTHMOL (propafénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYTHMOL (propafénone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement et la prévention des récidives des troubles ventriculaires.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérée » et aux posologies de l'AMM.

4.1.3 Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur

► Les chocs cardiaques itératifs qu'ils soient appropriés ou non altèrent la fonction du ventricule gauche et constituent un facteur de risque indépendant de mortalité, ils altèrent ainsi la qualité de vie et engagent le pronostic vital du patient.

► La spécialité RYTHMOL (propafénone) entre dans le cadre d'un traitement préventif des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs d'un défibrillateur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la propafénone est mal établi dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité,
- de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques).

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

► La spécialité RYTHMOL (propafénone) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des troubles du rythme ventriculaires,
- de leurs prévalences,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de nouvelle donnée démontrant un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

RYTHMOL (propafénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYTHMOL (propafénone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur.

La Commission donne un **avis défavorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :

- du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire,
- de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard :
 - du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone),
 - du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.

► Demandes de données

Compte tenu :

- de préoccupations sur le mésusage sur les conditions de prescription et les risques associés à une utilisation en pratique courante des antiarythmiques de classe IC (FLECAINE [flécaïnide] et RYTHMOL [propafénone]) dans des populations non recommandées par l'AMM (patients insuffisants cardiaques ou avec cardiopathies ischémiques),
 - et des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité dans les indications de l'AMM,
- la Commission souhaite la mise en place d'une étude à partir de la base de données SNDS destinée à décrire l'utilisation des antiarythmiques de classe IC en pratique courante dans la fibrillation atriale :
- les caractéristiques des patients traités et les caractéristiques de la maladie (notamment les comorbidités),
 - les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier motifs d'instauration ou d'arrêt de traitement, prescripteurs, durée de prescription),
 - l'évolution clinique des patients en termes de morbi-mortalité.

Cette étude aura également pour objectif de comparer l'intérêt clinique de ces médicaments (avec des analyses distinctes par spécialités) sur la morbi-mortalité notamment par rapport à un traitement par bêtabloquant ou à l'absence de traitement antiarythmique.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 3 ans.

La Commission souligne l'intérêt de réaliser une étude clinique académique si un signal de surmortalité est observé avec l'utilisation des antiarythmiques de classe IC dans l'étude post-inscription observationnelle.

La Commission réévaluera la spécialité RYTHMOL (propafénone) à la lumière des données de l'étude post-inscription attendues dans un délai maximal de 3 ans et de toutes nouvelles données disponibles.

► Autre demande

La Commission rappelle qu'en cas de nécessité de changement de traitement, il convient d'éviter tout chevauchement des prescriptions des médicaments antiarythmiques, susceptible d'en aggraver la toxicité.

► Portée de l'avis

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont RYTHMOL (propafénone) est la spécialité de référence.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>RYTHMOL 300 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 326 571 0 0)
Demandeur	MYLAN MEDICAL SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 26/06/1983 Rectificatifs d'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 10/09/2012 et 30/01/2015 : changement d'exploitant et transfert du titulaire de l'AMM de ABBOTT FRANCE à ABBOTT PRODUCTS SAS- 19/08/2015 et 02/10/2015 : changement d'exploitant et du titulaire de l'AMM de ABBOTT PRODUCTS SAS à MYLAN MEDICAL SAS- 16/10/2015 : modifications des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 et 5.2 du RCP
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01B Antiarythmiques, classe I et III C01BC Antiarythmiques, classe IC C01BC03 Propafénone