



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

*disopyramide*

**RYTHMODAN 100 mg, gélule**

**RYTHMODAN 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé**

Réévaluation

### ► L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires, ainsi que dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables (pour plus de précisions cf. AMM).

Service médical rendu désormais insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (auparavant il était modéré) dans les indications de l'AMM.

### ► 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, la Commission considère que le disopyramide n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences de fibrillation atriale, au regard des alternatives disponibles, du fait de sa faible quantité d'effet sur la prévention des récurrences par rapport au groupe contrôle, de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques), et du fait que son utilisation est devenue marginale telle que citée dans les dernières recommandations européennes.

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 :

Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des autres tachycardies supraventriculaires.

## **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 classe 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, les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont 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 (DAI), 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-épicaudique 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, les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont 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, les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique.

► **Recommandations particulières**

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-Williams<sup>1</sup>) :

- 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 (bétabloquants 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.

<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>, soit obtenu un avis défavorable au remboursement par la Commission de la Transparence (dronédarone)<sup>3</sup>. 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)<sup>4</sup>.
- **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 récurrences des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,**
- **Le traitement et/ou la prévention des récurrences 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 avis<sup>5</sup>, 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)<sup>4</sup> 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).

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

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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 2013<sup>6</sup> 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 ventriculaires 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

---

### ► RYTHMODAN 100 mg

« Toujours répartir en au moins 3 prises régulièrement espacées.

#### Adulte à fonctions rénale et hépatique normales :

- Traitement d'attaque : 4 à 6 gélules par jour (400 à 600 mg).
- Traitement d'entretien : la posologie d'entretien sera recherchée en abaissant progressivement la dose ; ne pas descendre au-dessous de 1 gélule toutes les 8 heures, de préférence toutes les 6 heures, soit 3 à 4 gélules par 24 heures (300 à 400 mg).

#### Insuffisance rénale :

La posologie doit être réduite.

- Traitement d'attaque (1re prise) : jamais supérieur à 200 mg.
- Traitement d'entretien (prises ultérieures), selon la sévérité de l'atteinte rénale :
  - clairance de la créatinine > 50 ml/min : 400 mg par jour en 4 prises (1 gélule toutes les 6 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 50 et 30 ml/min : 300 mg par jour en 3 prises (1 gélule toutes les 8 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min : 200 mg par jour en 2 prises (1 gélule toutes les 12 heures) ;
  - clairance de la créatinine < 10 ml/min : 100 mg par jour en une seule prise (1 gélule).

---

<sup>6</sup> 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.

### Insuffisance hépatique (cirrhose) :

La posologie doit être réduite de 25 % (à titre indicatif) et adaptée en fonction de la surveillance électrocardiographique et, si possible, des concentrations plasmatiques du disopyramide.

### Population pédiatrique :

Le disopyramide doit être utilisé en milieu spécialisé et sous stricte surveillance.

La dose journalière varie de 6 à 30 mg/kg/jour à diviser en 3 doses équivalentes et à administrer à intervalles de temps réguliers (voir rubrique 5.1).

La réponse individuelle du patient et les concentrations plasmatiques doivent être surveillées et utilisées pour ajuster le schéma thérapeutique si nécessaire.

### ► **RYTHMODAN LP 250 mg**

« La forme à libération prolongée :

- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes
- est réservée à l'adulte.

La posologie recommandée est de 2 comprimés de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, par jour (500 mg par jour en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg (la présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (habituellement : ½ comprimé de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, matin et soir).

L'équivalence d'efficacité avec RYTHMODAN 100 mg gélule est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, à la place de 2 gélules 3 fois par jour de RYTHMODAN 100 mg gélule.

En cas d'insuffisance rénale, la forme RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

### Population pédiatrique

Sans objet. »

## **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).

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) entrent dans le cadre d'un traitement préventif des récidives des troubles du rythme supraventriculaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du disopyramide est mal établi dans la prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires compte tenu :

- de sa faible quantité d'effet sur la prévention des récidives de 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,
- 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).

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, au regard des alternatives disponibles.

### **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 nouvelle donnée robuste démontrant un impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

RYTHMODAN (disopyramide) 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 RYTHMODAN (disopyramide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 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 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.

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) entrent dans le cadre d'un traitement curatif et préventif des récurrences des troubles ventriculaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du disopyramide 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 proarythmiques).

► 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).

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont 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,

RYTHMODAN (disopyramide) 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 RYTHMODAN (disopyramide) 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 de tachycardies 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.

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) entrent dans le cadre d'un traitement préventif des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs d'un défibrillateur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du disopyramide 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 proarythmiques).

► Dans la prévention des chocs, il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

► Les spécialités RYTHMODAN (disopyramide) n'ont 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,

RYTHMODAN (disopyramide) 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 RYTHMODAN (disopyramide) **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.

## 05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### 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.

## 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
Présentations concernées	RYTHMODAN 100 mg, gélule B/40 (CIP : 34009 309 354 5 3) <u>RYTHMODAN 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé</u> B/20 (CIP : 34009 324 602 6 7)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure nationale) : RYTHMODAN 100 mg : 20/06/1986 RYTHMODAN 250 mg : 18/05/1981  Rectificatif d'AMM : - 29/09/2016 : modification des rubriques 4.4, 4.8 et 4.9 du RCP - 12/08/2019 : modifications des rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP de RYTHMODAN 100 mg
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 C01BA Antiarythmiques, classe Ia C01BA03 Disopyramide