



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

CHLORHYDRATE DE DRONÉDARONE (Multaq – Sanofi-Aventis Canada Inc.)

Indication : réduction du risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire la dronédarone sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Au prix actuel, confidentiel à la demande du fabricant, la dronédarone est plus coûteuse que l'amiodarone d'un facteur de près de [REDACTED], et ses avantages thérapeutiques par rapport à l'amiodarone sont incertains, d'autant qu'un essai clinique comparatif et randomisé, à double insu, rapporte des effets indésirables graves et des abandons pour cause d'effet indésirable dans une même proportion dans les groupes de la dronédarone et de l'amiodarone. Le CCCEM a formulé sa recommandation à la lumière du prix du médicament indiqué par le fabricant, et ce prix demeure confidentiel à la demande de ce dernier, conformément aux directives sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).
2. Malgré qu'un essai clinique comparatif, randomisé et à double insu, constate que la dronédarone réduit les hospitalisations dues à la fibrillation auriculaire comparativement au placebo, il ne dit rien des paramètres du rythme cardiaque, tandis qu'un autre essai clinique comparatif, randomisé et à double insu, comparant la dronédarone et l'amiodarone, révèle une amélioration statistiquement significative sous l'angle du rythme cardiaque sous l'effet de l'amiodarone. En outre, les essais cliniques évaluant la dronédarone n'examinent pas la qualité de vie.

Contexte :

Santé Canada a approuvé la commercialisation de la dronédarone pour le traitement des patients qui présentent ou qui ont déjà présenté une fibrillation auriculaire, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire. La dronédarone est un antiarythmique dont la posologie recommandée chez l'adulte est de 400 mg en administration orale deux fois par jour. Le médicament se vend en comprimés de 400 mg.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu portant sur la dronédarone et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre six ECR de supériorité, multicentriques et à double insu, commandités par le fabricant; cinq sont contrôlés par placebo, l'autre compare la dronédarone à l'amiodarone.

- L'étude DIONYSOS (N = 504) est un ECR à double insu inédit qui compare la dronédarone à raison de 400 mg deux fois par jour et l'amiodarone à la dose de 600 mg par jour durant 28 jours, puis de 200 mg par jour, administrés pendant six mois à des personnes affligées de fibrillation auriculaire tenace (plus de 72 heures). Elle exclut les cas de fibrillation auriculaire chronique (plus de 12 mois). Les patients toujours aux prises avec de la fibrillation auriculaire du jour 10 au jour 28 après la période de traitement ont subi une cardioversion.
- L'étude ATHENA (N = 4 628) est un ECR à double insu comparant la dronédarone à la dose de 400 mg deux fois jour au placebo durant 12 mois. Elle a recruté des personnes présentant de la fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire, dont le rythme sinusal devait être rétabli sous peine de subir une cardioversion. Par comparaison avec les autres essais cliniques sur la dronédarone, celui-ci compte des patients plus vieux et plus gravement atteints, dont de nombreux ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque globale ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) de classe II ou III d'après la classification de la New York Heart Association (NYHA). Elle est la seule des études examinées ici conçue pour évaluer les taux d'hospitalisation et de mortalité d'origine cardiovasculaire.
- L'étude ERATO (N = 185) est un ECR à double insu comparant la dronédarone à raison de 400 mg deux fois par jour au placebo durant six mois. Elle est la seule ici à avoir recruté des participants atteints de fibrillation auriculaire symptomatique permanente (c.-à-d., durant plus de six mois) pour qui la cardioversion est impensable.
- L'étude DAFNE (N = 270) est un essai clinique de détermination de la dose contrôlé par placebo, randomisé et à double insu, qui évalue la dronédarone aux doses de 400 mg, de 600 mg et de 800 mg deux fois par jour, administrée durant six mois à des personnes affligées de fibrillation auriculaire persistante. Les personnes toujours aux prises avec de la fibrillation auriculaire du jour cinq au jour huit après la période de traitement ont subi une cardioversion.
- Les études ADONIS (N = 629) et EURIDIS (N = 615) ont la même structure, celle d'un ECR à double insu. Les deux ont recruté des participants atteints de fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire, qui sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la dronédarone à raison de 400 mg deux fois par jour et du placebo durant 12 mois.

Le Comité a centré sa discussion sur les études DIONYSOS, seul essai dont le comparateur est actif, et ATHENA, étude de grande envergure s'attardant aux hospitalisations pour motif cardiovasculaire par rapport au placebo.

Les anticoagulants oraux, les bêtabloquants (à l'exception du sotalol), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les diurétiques, la digitale, les antagonistes calciques, les statines et les antiplaquettaires sont les médicaments dont l'administration concomitante est autorisée dans ces études.

L'étude DIONYSOS se caractérise par un taux d'abandon remarquablement plus élevé dans le groupe de la dronédarone que dans le groupe de l'amiodarone (respectivement 39 % et 27 %). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, les abandons vont de 11 % à 31 %, des taux semblables dans les groupes de la dronédarone et du placebo.

Critères de jugement

L'étude DIONYSOS a pour principal critère de jugement un paramètre composite défini comme étant le délai de rechute de la fibrillation auriculaire ou l'arrêt prématuré du traitement en raison d'intolérance ou d'inefficacité. Le principal critère de jugement de l'étude ATHENA est également un critère composite englobant le délai de première hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire ou le délai de décès. Cette étude ne dit rien sur les paramètres du rythme cardiaque. Le critère de jugement principal dans les autres essais cliniques est soit la récurrence de la fibrillation auriculaire (DAFNE, ADONIS et EURIDIS), soit un changement de la fréquence cardiaque (ERATO).

Le PCEM a précisé d'autres critères dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité s'est penché sur les critères suivants : la mortalité, la morbidité et les hospitalisations dans l'ensemble. Aucun des essais cliniques n'examine la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Dronédarone contre amiodarone :

- Dans l'étude DIONYSOS, les taux de mortalité dans les groupes de la dronédarone et de l'amiodarone sont du même ordre (respectivement 0,8 % et 2 %).
- Le taux d'hospitalisation ne représente pas un critère déterminé au préalable dans l'étude DIONYSOS, et l'étude ne dit rien à ce sujet.
- En vertu du principal critère de jugement, l'amiodarone se démarque de la dronédarone dans l'étude DIONYSOS (risque relatif [RR] = 1,59; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 1,27 à 1,98). Le groupe de la dronédarone se caractérise par la récurrence de la fibrillation auriculaire statistiquement plus élevée que dans le groupe de l'amiodarone (64 % contre 42 %; RR = 1,51; IC à 95 % = 1,27 à 1,80). Les abandons pour cause d'inefficacité sont plus nombreux dans le groupe de la dronédarone que dans le groupe de l'amiodarone (21,3 % contre 5,5 %; RR = 3,9; IC à 95 % = 2,2 à 6,8).

Dronédarone contre placebo :

- La dronédarone se révèle efficace sous l'angle du principal critère de jugement dans l'étude ATHENA; le délai de première hospitalisation attribuable à un incident cardiovasculaire ou le délai de décès est plus long, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe de la dronédarone que dans le groupe du placebo (RR = 0,76; IC à 95 % = 0,68 à 0,84; P < 0,001). La réduction des hospitalisations d'origine cardiovasculaire est

attribuable principalement à la réduction des hospitalisations attribuables à la fibrillation auriculaire.

- Dans l'étude ATHENA, les groupes de la dronédarone et du placebo sont comparables du point de vue de la mortalité toutes causes confondues (respectivement 6,0 % et 5,0 %). Cela correspond aux résultats de l'analyse globale de la mortalité des cinq essais cliniques contrôlés par placebo effectuée par le PCEM (rapport de cotes [RC] = 0,84; IC à 95 % = 0,65 à 1,08).
- Outre l'étude ATHENA, les études ADONIS et EURIDIS sont les seules sources d'information sur l'hospitalisation. Cependant, le taux d'hospitalisation ne constitue pas un critère déterminé au préalable dans ces études. L'étude EURIDIS constate que le délai d'hospitalisation ou de mortalité toutes causes confondues se prolonge dans une mesure statistiquement significative dans le groupe de la dronédarone par rapport au groupe du placebo (RR = 0,66; IC à 95 % = 0,47 à 0,93; P = 0,02; 32,0 % contre 21,2 %), tandis que l'étude ADONIS ne peut en dire autant (RR = 0,80; IC à 95 % = 0,56 à 1,14; P = 0,22; 29,8 % contre 24,5 %).
- Tous les essais cliniques contrôlés par placebo constatent que la dronédarone s'avère statistiquement supérieure au placebo quant au délai de première rechute de la fibrillation auriculaire.

Effets néfastes (innocuité et intolérance)

Dronédarone comparativement à amiodarone :

- Dans l'étude DIONYSOS, la proportion des effets indésirables dans l'ensemble et celle des abandons pour cause d'effets indésirables sont semblables dans les groupes de la dronédarone et de l'amiodarone, soit respectivement 61 % contre 68 % quant aux effets indésirables et 12,9 % contre 17,8 % quant aux abandons.
- Pour ce qui est des effets indésirables graves, rien ne distingue la dronédarone et l'amiodarone (respectivement 13,7 % et 14,5 %).
- Par contre, la dronédarone fait mieux que l'amiodarone pour ce qui est des incidents thyroïdiens (1,2 % comparativement à 8 %) et des incidents neurologiques (1,2 % comparativement à 9,4 %), et ce, dans une proportion statistiquement significative, tandis que l'amiodarone se révèle statistiquement moins néfaste au système digestif (7 % comparativement à 13,7 %). Les effets indésirables cutanés et oculaires sont du même ordre dans les deux groupes. Aucun incident pulmonaire ne s'est produit dans les deux groupes.

Dronédarone comparativement au placebo

- L'analyse globale des cinq essais cliniques contrôlés par placebo effectuée par le PCEM indique que les groupes de la dronédarone et ceux du placebo sont comparables des points de vue des effets indésirables graves et des effets indésirables dans l'ensemble.
- L'analyse globale des cinq essais cliniques contrôlés par placebo effectuée par le PCEM révèle que les abandons pour cause d'effet indésirable sont plus nombreux dans les groupes de la dronédarone que dans les groupes du placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative (RR = 1,51; IC à 95 % = 1,30 à 1,76).

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité présentée par le fabricant, qui repose sur les données de l'étude ATHENA, compare la dronédarone au placebo chez des personnes de plus de 75 ans ou de moins de 70 ans présentant au moins un facteur de risque. Le fabricant a également transmis une analyse coût-utilité fondée sur une comparaison indirecte (stratégie mixte) qui compare la dronédarone à l'amiodarone, au sotalol et à la flécaïnide.

Étant donné qu'un ECR compare directement la dronédarone à l'amiodarone (DIONYSOS) et qu'il indique que l'amiodarone produit des résultats semblables à ceux de la dronédarone, voire meilleurs, et parce que la modélisation économique ne tient pas compte des effets néfastes, le Comité a prêté une attention accrue au coût de la dronédarone et des comparateurs. Selon le prix confidentiel de la dronédarone, le coût quotidien du traitement (■■■■ \$ les 800 mg) est supérieur à celui de l'amiodarone (1,03 \$ à 2,06 \$; 200 mg à 400 mg) dans une proportion de ■■■■ à ■■■■. La dronédarone est plus coûteuse aussi que le sotalol (1,30 \$ à 1,96 \$; 120 mg à 160 mg deux fois par jour) et que la flécaïnide (0,79 \$ à 2,37 \$; 50 mg à 150 mg deux fois par jour). Le CCCEM a formulé sa recommandation en prenant en considération le prix confidentiel de la dronédarone; le fabricant a demandé à ce que cette information soit confidentielle conformément aux directives sur la confidentialité du PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que la prise en charge actuelle de la fibrillation auriculaire a comme objectifs l'amélioration de la qualité de vie, la maîtrise de la fréquence cardiaque et le rétablissement du rythme sinusal dans le sous-groupe des patients symptomatiques; ces aspects ne sont pas évalués dans l'étude ATHENA.
- Le Comité estime que l'amiodarone représente le comparateur le plus approprié lorsque la cardioversion pharmacologique est indiquée; cependant, ATHENA est un essai clinique contrôlé par placebo.
- Le Comité note que, bien que la dronédarone semble occasionner moins d'incidents thyroïdiens et neurologiques que l'amiodarone, aucun essai clinique n'a encore comparé ces deux médicaments quant aux effets bénéfiques et aux effets néfastes à long terme, qu'il s'agisse d'AVC, d'œdème pulmonaire ou d'effets arythmiques.
- Le Comité a examiné la possibilité que la dronédarone soit réservée fort probablement aux cas de fibrillation auriculaire permanente; toutefois, à l'exception de l'étude ERATO, les autres essais cliniques ont exclu ces patients.
- Le Comité a étudié la possibilité de recommander l'ajout restrictif de la dronédarone à la liste des médicaments assurés en vertu de quoi le médicament serait prescrit aux personnes de mêmes caractéristiques que la population de l'étude ATHENA.

Membres du CCCEM présents :

Le 17 février : les D^{TS} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 19 mai : les D^{TS} Robert Peterson (président), Michael Allan, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Membres du CCCEM absents :

Le 17 février : les D^{res} Anne Holbrook (vice-présidente) et Yvonne Shevchuk.

Le 19 mai : les D^{res} Anne Holbrook (vice-présidente) et Ken Bassett.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.