

### CORDARONE 150 mg/3ml, solution injectable IV

#### INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE le 02/03/2006 pour la spécialité pharmaceutique CORDARONE 150 mg/3ml, solution injectable IV. Cette extension d'indication concerne l'utilisation de cette spécialité dans la « *Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.* »

Le principe actif de ce médicament est l'amiodarone, anti-arythmique de la classe III, favorisant la fermeture des canaux potassiques qui a également des effets  $\alpha$ - et  $\beta$ - bloquants. Ce principe actif est disponible sous deux formes galéniques, comprimé sécable dosé à 200 mg ainsi qu'une forme injectable IV dosée à 150 mg/3 mL, cette dernière ayant eu une première AMM le 28 Avril 1976.

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'amiodarone injectable.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'amiodarone injectable.

#### 3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de deux études qui ont évalué, en double aveugle, l'efficacité et la tolérance de l'amiodarone intraveineuse chez les patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque en cas de fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes: l'étude ARREST, comparant l'amiodarone au placebo, et l'étude ALIVE, comparant l'amiodarone à la lidocaïne. Le critère principal de ces deux études était le taux de patients encore vivants au moment de leur admission dans le service hospitalier.

Dans le cadre de cette indication l'amiodarone injectable peut être administrée par voie veineuse périphérique sous forme de bolus. Dans les autres indications, seule la perfusion lente par voie veineuse centrale est autorisée, l'injection rapide en bolus pouvant entraîner un bloc auriculo-ventriculaire, un collapsus ou une insuffisance cardiaque aiguë.

##### 3.1. Efficacité

###### 3.1.1. Recherche de dose

Aucune recherche de dose n'a été effectuée dans les études présentées.

###### 3.1.2. Efficacité dans l'étude ARREST (comparaison avec placebo)

Dans l'étude ARREST, l'amiodarone a été comparée, en double aveugle, à un placebo, dans le cadre de l'arrêt cardiaque survenant en dehors de l'hôpital à la suite d'une fibrillation ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire inefficace sur le plan hémodynamique et ayant résisté à au moins 3 chocs électriques externes et à l'administration d'adrénaline (1 mg intraveineux).

Cette étude a porté sur 504 patients : 246 patients dans le groupe amiodarone (posologie de 300 mg d'amiodarone dilués dans 20 ml de dextrose dosé à 5 % injecté dans une veine périphérique) et 258 dans le groupe placebo.

Le critère principal de jugement était la survie avec une activité cardiaque spontanée à l'admission à l'hôpital. Les critères secondaires concernaient les effets indésirables, le nombre de chocs requis, la durée de la réanimation et la nécessité d'administrer d'autres traitements. La survie à la sortie de l'hôpital et l'état fonctionnel neurologique ne faisaient pas partie des critères secondaires mais sont présentés dans la publication comme des critères ayant aussi été étudiés.

Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les 2 groupes. Dans 84% des cas, l'arythmie documentée était une fibrillation ventriculaire. Une moyenne de 5 chocs a été délivrée avant l'administration du traitement étudié. L'intervalle moyen entre l'appel et l'arrivée du premier soignant était d'environ 4.4 minutes et l'intervalle moyen jusqu'à l'administration du traitement à l'étude était d'environ 21 minutes.

Chez les 197 patients (39%) vivants lors de l'admission à l'hôpital, l'amiodarone a augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier : 44% dans le groupe amiodarone et 34% dans le groupe placebo ( $p=0,03$ ). Ainsi, le risque relatif de survie jusqu'à l'admission à l'hôpital était de 1.6 (1.1 à 2.4,  $p = 0.02$ ) en faveur de l'amiodarone. Les femmes semblaient avoir une meilleure sensibilité à l'amiodarone que les hommes.

Les critères secondaires paraissaient plutôt en faveur de l'amiodarone sans qu'il y ait cependant de différence significative. Enfin, 13% de l'ensemble des patients sont sortis vivants de l'hôpital sans qu'il y ait eu cependant de différence entre les 2 groupes (13.4% pour le groupe amiodarone et 13.2% pour le groupe placebo). Cependant cette étude n'était pas construite pour démontrer une différence sur la mortalité à la sortie de l'hôpital. La moitié des patients sortis vivants (55 et 50 % respectivement dans les 2 groupes) étaient autonomes et on pu reprendre une activité professionnelle.

### **3.1.3 Efficacité comparativement à la lidocaïne injectable (Etude ALIVE)**

Dans l'étude ALIVE, l'amiodarone a été comparée en double-aveugle à la lidocaïne injectable, chez des patients présentant une fibrillation ventriculaire résistante à 3 chocs électriques, à l'administration intraveineuse d'adrénaline et à un choc électrique supplémentaire, ou bien présentant des récidives de fibrillation ventriculaire après un choc électrique initialement efficace.

L'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse périphérique (5 mg/kg du poids corporel estimé, dilués dans 30 ml de dextrose à 5 %). La lidocaïne a été administrée à la posologie de 1,5 mg/kg à une concentration de 10 mg/ml. Si, après le choc électrique effectué à la suite de l'administration du produit à l'étude, il persistait une fibrillation ventriculaire, une seconde dose du produit était alors administrée (1,5 mg/kg de lidocaïne ou 2,5 mg/kg d'amiodarone).

Le critère principal était la survie jusqu'à l'admission à l'hôpital (les patients décédés à l'arrivée n'étaient pas considérés comme admis à l'hôpital). Les critères secondaires incluaient notamment la survie à la sortie de l'hôpital et les événements indésirables.

Un total de 347 patients a été inclus ; la moyenne d'âge était de 67 ans. Les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables. La première arythmie documentée était dans 79% des cas une fibrillation ventriculaire. L'intervalle moyen entre l'appel et l'arrivée du premier soignant était de 7 minutes environ et l'intervalle moyen entre l'appel et le temps d'administration du traitement à l'étude était de 25 minutes environ. Le nombre moyen de chocs avant l'administration du traitement à l'étude était similaire entre les 2 groupes (environ 5 chocs dans chacun des 2 groupes). L'amiodarone a significativement augmenté les chances d'être réanimé et admis à l'hôpital (22.8% dans le groupe amiodarone versus 12% dans le groupe lidocaïne,  $p = 0.009$ ). Cela correspond à un risque relatif ajusté de survie jusqu'à l'admission hospitalière de 2.49 en faveur de l'amiodarone (intervalle de confiance 1.28 à 4.85,  $p = 0.007$ ). Il apparaît également une différence en faveur de l'amiodarone chez les patients qui n'ont pas de retour transitoire à une circulation spontanée (19.9% versus 10.9%,  $p = 0.04$ ). La différence entre les 2 groupes existe quel que soit le trouble du rythme initial, même si cette différence n'est significative que dans le groupe ayant présenté une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire hémodynamiquement inefficace.

Il n'apparaît cependant pas de différence significative sur le critère secondaire, en terme de patients vivants à la sortie de l'hôpital : 5% dans le groupe amiodarone versus 3% dans le groupe lidocaïne.

Cependant cette étude n'était pas construite pour démontrer une différence sur la mortalité à la sortie de l'hôpital.

### 3.1. SECURITE D'EMPLOI

Dans l'étude ARREST, l'hypotension et la bradycardie étaient les 2 effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par l'amiodarone injectable, avec une nette augmentation dans le groupe amiodarone par rapport au groupe placebo :

- hypotension : 59% dans le groupe amiodarone versus 48% dans le groupe placebo,  $p = 0.04$
- bradycardie : 41% dans le groupe amiodarone versus 25% dans le groupe placebo,  $p = 0.004$ .

Ces effets indésirables étaient attendus ; leur importance doit être considérée dans le contexte du pronostic de cette pathologie ; ils sont considérés comme négligeables dans cette indication.

Dans l'étude ALIVE, l'hypotension et la bradycardie étaient les 2 effets indésirables les plus fréquemment observés, avec une absence de différence significative entre les 2 groupes : 7% versus 4% en ce qui concerne l'hypotension, et 24% versus 23% en ce qui concerne la bradycardie, dans les groupes amiodarone et lidocaïne, respectivement.

## 4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Lorsqu'un arrêt cardiaque survient en dehors de l'hôpital, le pronostic est en général très péjoratif : la plupart des séries rapportent que seuls environ 5% des patients sortent vivants de l'hôpital et 1/4 à 1/3 de ces 5% peuvent reprendre une activité avec un minimum de séquelles. La lidocaïne est traditionnellement utilisée ; les guidelines européens et US ne lui accordent qu'un « accord professionnel » en l'absence d'étude randomisée. En revanche, ces mêmes guidelines recommandent l'amiodarone dans cette indication (Task Force of European Society of Cardiology, *Europ Heart J*, 2001 ; *Cardiac resuscitation*, *New Engl J Med*, 2001). Depuis plusieurs années déjà, les SAMU et autres médecins réanimateurs utilisent systématiquement le bolus d'amiodarone en cas de fibrillation ventriculaire résistant aux chocs électriques.

Les études ARREST et ALIVE sur lesquelles se base cette extension d'indication, sont rapportées à partir de l'analyse des 2 publications. Le groupe de travail aurait préféré pouvoir disposer des rapports complets de ces études.

La posologie d'amiodarone était un bolus de 300 mg dans ARREST et un bolus de 5 mg/Kg de poids estimé dans ALIVE et le comparateur était respectivement un placebo et la lidocaïne à la dose de 1.5 mg/kg (la posologie validée en France étant de 1 à 1.5 mg par kg). Ces études étaient par ailleurs très comparables : l'âge moyen des patients était de 66-68 ans, 80% des patients étaient de sexe masculin, les antécédents de cardiopathie et les circonstances de l'arrêt cardiaque étaient similaires. Dans ces études, le traitement était administré si les fibrillations ventriculaires ou les TV persistaient après au moins 3 chocs. Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de l'amiodarone pour des arythmies ventriculaires réfractaires après un seul choc.

La survie à partir d'un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire dépend de la rapidité avec laquelle sont administrés les chocs électriques et les manœuvres de réanimation. On peut souligner la rapidité d'accès aux soins dans ces 2 études (l'intervalle moyen entre l'appel et l'arrivée du premier soignant était de moins de 5 minutes dans ARREST et moins de 8 minutes dans ALIVE), ce qui est jugé très rapide.

Ces études ont montré qu'en comparaison avec un placebo ou à la lidocaïne, l'amiodarone donnée en cas de fibrillation ventriculaire réfractaire chez des patients non hospitalisés, améliorait le devenir à très court terme seulement, en l'occurrence la survie jusqu'à l'hôpital des patients. Aucune des 2 études ne précise le devenir des survivants à un an.

Les résultats de ces 2 études ARREST et ALIVE, bien que médiocres en terme de survie à la sortie de l'hôpital mettent en évidence l'intérêt de l'administration d'amiodarone administrée par voie intraveineuse périphérique, en cas d'arrêt cardiaque, chez les patients qui résistent à plusieurs chocs électriques externes (avec administration d'adrénaline). L'amiodarone apparaît efficace par rapport au placebo et supérieure à la lidocaïne. En termes d'effets secondaires, l'hypotension et la bradycardie sont les effets indésirables les plus fréquemment observés, ce qui est attendu et ces effets, compte-

tenu du pronostic de cette pathologie, doivent être considérés comme négligeables dans cette indication.

Le rapport bénéfice/risque de CORDARONE 150 mg/3ml, solution injectable IV dans la « *Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes* » s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée versus placebo et versus lidocaine injectable dans les études ARREST et ALIVE
- d'un profil de tolérance acceptable.

Dans le cadre de cette indication l'amiodarone injectable peut être administrée par voie veineuse périphérique sous forme de bolus.

## CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à CORDARONE 150 mg/3ml, solution injectable IV, dans la « *Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes* », sur la base des résultats des études ARREST et ALIVE.

Considérant la situation dans laquelle s'applique cette indication, l'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un débit aussi important que possible. La dose intraveineuse initiale préconisée est de 300 mg (ou 5 mg/kg) dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement. Une administration intraveineuse supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) pourra être envisagée en cas de persistance de la fibrillation ventriculaire.

Cette extension d'indication officialise une pratique recommandée par les sociétés savantes et déjà largement mise en pratique par les urgentistes en France.