

Juillet 2011

**Information sur Multaq® (dronédarone) suite aux résultats préliminaires de l'étude PALLAS montrant une augmentation des risques cardiovasculaires chez les patients atteints de fibrillation auriculaire permanente**

Cher Confrère,

• **Résumé**

- Une étude clinique (PALLAS) menée chez des patients à haut risque cardiovasculaire en fibrillation auriculaire (FA) permanente a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative de la fréquence de survenue des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux et hospitalisations pour événements cardiovasculaires) dans le bras recevant la dronédarone. Les données actuellement disponibles sont préliminaires et d'autres recommandations sur l'utilisation de la dronédarone seront émises en septembre par les autorités de santé compétentes, les résultats définitifs pourraient impacter l'utilisation de ce médicament dans son indication actuelle.
- Il est rappelé aux prescripteurs l'indication actuelle de la dronédarone : « *Patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque* ».
- De plus, il est conseillé aux prescripteurs de surveiller régulièrement leurs patients afin de s'assurer qu'ils restent dans l'indication actuelle et qu'ils n'évoluent pas vers une FA permanente ou vers toute autre situation clinique contre-indiquant l'utilisation de la dronédarone.
- Les prescripteurs doivent se conformer aux contre-indications et précautions d'emploi du RCP. Les informations suivantes concernant le risque cardiovasculaire sont particulièrement importantes :
  - Multaq® est contre indiqué chez les patients ayant une bradycardie < 50 battements/mn et chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables incluant les patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minime (correspondant aux patients de classe IV NYHA et de classe III NYHA instables).
  - Multaq® n'est pas recommandé chez les patients stables de classe III NYHA ou en cas de FEVG < 35%.
  - En cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, la suspension ou l'arrêt de Multaq® doit être envisagé.
  - L'INR doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients traités par AVK conformément à leur RCP\* (Résumé des Caractéristiques Produit).

La communication sur cette information a été validée avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Afssaps.

\* La procédure d'ajout de cette mise en garde dans le RCP est en cours.

- **Informations complémentaires sur la réévaluation en cours**

L'étude PALLAS a été mise en place pour évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400 mg, deux fois par jour, en complément d'un traitement conventionnel chez des patients en FA permanente présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans l'étude PALLAS, la FA permanente a été définie par la présence d'une fibrillation auriculaire/flutter auriculaire évoluant depuis au moins 6 mois et par la décision du patient et du médecin de laisser la FA évoluer sans autre mesure thérapeutique en vue de rétablir un rythme sinusal, et ce depuis au moins 6 mois avant la randomisation dans l'étude. Les patients devaient également présenter des facteurs de risque cardiovasculaire.

L'étude avait deux co-critères de jugement principaux combinés :

1. Evènements cardiovasculaires majeurs (premier accident vasculaire cérébral, embolie systémique artérielle, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire).
2. Première hospitalisation pour événement cardiovasculaire ou décès de toute cause.

Le 5 Juillet 2011, le Data Monitoring Committee (DMC) de l'étude PALLAS a analysé les données - disponibles en aveugle jusqu'à ce stade - et a conclu qu'il y avait dans le groupe dronédarone, une augmentation significative de la fréquence de survenue des évènements cardiovasculaires majeurs et ce pour les deux co-critères principaux :

- hospitalisations pour évènements cardiovasculaires (hazard ratio : 1.43; 95% CI : 1.07-1.92)
- insuffisance cardiaque (hazard ratio : 2.53; 95% CI : 1.68-3.82)
- accidents vasculaires cérébraux (hazard ratio : 2.44; 95% CI : 1.01-5.87)

Au vu de ces données préliminaires, le DMC a recommandé l'interruption immédiate de l'étude PALLAS et du traitement chez les patients inclus dans l'étude.

Le rapport bénéfice-risque de Multaq® est actuellement en cours de réévaluation par le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain) de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) et d'autres recommandations seront émises en septembre 2011.

- **Déclaration des cas de pharmacovigilance**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans les premières pages du cahier complémentaire du dictionnaire VIDAL®).

- **Communication de ces informations**

Le RCP actuellement en vigueur est joint à cette lettre.

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, veuillez contacter notre Département d'Information Médicale et Scientifique au numéro vert suivant : 0 800 012 222.

Veillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Docteur Nathalie BILLON  
Directeur des Affaires Scientifiques