

1	Promoteur : CHU de Nantes	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Serecor	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : chlorydrate d'hydroquinidine	
4	Titre complet de la recherche : Etude BRD 06/2-D (Quidam) intitulée: "Evaluation de l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et implantés d'un défibrillateur"	
5	Investigateur(s) ¹ : Etude multicentrique nationale de recherche biomédicale thérapeutique (médicament en phase IIIb) (17 centres) coordonnée par le Pr Hervé Le Marec.	
6	Lieux de recherche et centres ² : 17 centres : Amiens CHU (Pr JS Hermida) Bordeaux CHU (Pr M Haissaguerre) Grenoble CHU (Dr P Defaye) Lyon CHU (Pr Ph Chevalier) Montpellier CHU (Pr JM Davy) Nantes CHU (Pr H. Le Marec/Pr V. Probst) Poitiers CHU (Dr A Amiel) Strasbourg CHU (Pr Chauvin) Tours CHU (Pr Babuty) Angers CHU (Dr JM Dupuis) Brest CHU (Pr J. Mansourati) Lille CHU (Pr S Kacet) Marseille AP-HM (Pr JC Deharo) Nancy CHU (Pr N Sadoul) Paris AP-HP Lariboisière (Pr A. Leenhardt) Rennes CHU (Pr Mabo) Toulouse CHU (Pr Maury)	
7	Publications ³ : Pas de publication	
8	Durée de la recherche :	
8.1	- date de la première inclusion : le premier patient a été inclus le 06 février 2009 et randomisé le 03/03/2009	9. Phase d'expérimentation clinique : NA
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 20/10/2014	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Le critère de jugement principal de l'étude était le délai de survenue d'un choc électrique approprié authentifié sur la mémoire du défibrillateur. Les événements rythmiques étaient enregistrés sur papier et transmis par fax immédiatement à la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de Nantes qui demandait au comité scientifique de l'étude de valider la nature du choc. Objectifs secondaires : - Evaluation du nombre et de la fréquence de chocs inappropriés. - Evaluation du nombre de tachycardies ou de fibrillations ventriculaires détectées par le défibrillateur mais n'ayant pas nécessité de traitement. - Evaluation du nombre et de la fréquence d'événements indésirables survenus pendant la période de traitement par hydroquinidine. - Evaluation de l'intérêt de l'exploration électrophysiologique pour déterminer les chances de réussite d'un traitement par hydroquinidine. - Délais de survenue d'un événement rythmique avec et sans hydroquinidine en fonction du statut génétique des patients (mutés ou non mutés sur le gène SCN5A). - Evaluation du nombre de syncopes rapportées par le patient pour lesquelles aucun trouble du rythme n'est enregistré par le DAI. - Analyse de la mortalité toutes causes confondues (décès d'origine cardiaque et non cardiaque) pour comparer la survie globale sans événement entre les deux périodes (avec ou sans hydroquinidine).	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Etude en double aveugle avec cross-over sur une période de trois ans, chaque patient bénéficiant pendant un an et demi d'un traitement par hydroquinidine et pendant l'autre année et demi d'un traitement par placebo ou vice versa. - Etude médicament phase IIIb, thérapeutique,	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, la revue, l'année.

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroquinidine versus Placebo, - Etude multicentrique nationale, - Etude randomisée, - Etude en double insu, - Etude prospective, - Etude en groupes croisés où le patient est son propre témoin.
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 200 patients randomisés; Parmi ces 200 patients, 60 patients devaient être inclus dans le groupe I (patients ayant présenté une mort subite récupérée ou une fibrillation ventriculaire), 70 dans le groupe II (patients ayant fait une syncope) et 70 dans le groupe III (patients asymptomatiques mais ayant un sus-décalage spontané du segment ST et ayant présenté un trouble du rythme grave lors de l'exploration électrophysiologique).
12.2	- nombre de personnes analysées : 62 patients ont été inclus dans l'étude dont 50 patients ont été randomisés et analysés.
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et implantés d'un défibrillateur.
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Hydroquinidine Serecor Lp 300mg produit par le laboratoire SANOFI-AVENTIS.</p> <p>Ce médicament se présente sous la forme de gélule à libération prolongée vert et rose. Il est composé de chlorhydrate d'hydroquinidine dosé à 300 mg par gélule. Les excipients sont : saccharose, amidon de maïs, povidone, Eudragit L100 (copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle), talc. L'enveloppe de la gélule est composée : gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, indigotine, oxyde de fer jaune.</p>
15	Durée du traitement ⁶ : 18 mois sous traitement A (hydroquinidine ou placebo) et 18 mois sous traitement B (hydroquinidine ou placebo) pour réaliser le cross-over.
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Placebo :</p> <p>Le placebo a été acheté et conditionné sous forme de gélules par la société LC2. Il est composé de sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs). Les gélules vides ont été fournies à LC2 par les laboratoires Sanofi-Aventis afin d'être identiques aux gélules contenant l'hydroquinidine.</p>
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Le critère de jugement principal de l'étude est le délai de survenue d'un choc électrique approprié authentifié sur la mémoire du défibrillateur. L'efficacité devait également être mesurée par évaluation du nombre et de la fréquence des chocs inappropriés, du nombre de tachycardies ou de fibrillations ventriculaires.
17.2	<p>- de sécurité : Tous les effets ou événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui sont constatés par le médecin ou rapportés par le patient, sont consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.</p> <p>Tous les effets ou événements indésirables graves font l'objet d'une déclaration par le promoteur auprès des autorités compétentes en fonction de la réglementation en vigueur.</p>
17.3	- autre(s) : NA
18	<p>Analyses statistiques : Calcul du nombre de sujets nécessaires:</p> <p>L'estimation du nombre de sujets nécessaires s'est basée sur la plus large base de données disponible au moment de la conception de l'étude qui était celle des frères Brugada. L'analyse en sous-groupe de ce fichier montrait que le taux d'évènement rythmique mensuel était de l'ordre de 1,27% chez les patients aux antécédents de mort subites, de 0,73% chez les patients aux antécédents de syncope et de 0,58% chez les patients asymptomatiques mais présentant un aspect électrocardiographique spontané de type 1 et une EEP considérée comme positive.</p> <p>Ces données avaient été pondérées avec celles qui allaient préfigurer à l'étude FINGER et où les taux d'évènements étaient moindres. Le taux mensuel d'évènements rythmiques pour l'ensemble de la population était ainsi estimé à 1,08%</p> <p>Sur la base de l'étude de Hermida, une diminution du risque de survenue de trouble rythmique d'environ 70 % sous traitement par hydroquinidine était attendue. Une sortie d'étude de 10% des patients était envisagée en lien avec les effets indésirables de l'hydroquinidine.</p> <p>A partir de ces données, dans un essai en cross-over, le patient étant son propre témoin, il était nécessaire d'inclure 200 patients pour atteindre la significativité statistique sur une période de 24 mois (risque $\alpha=5\%$ et $\beta=20\%$). Pour prévenir l'éventualité d'un taux plus faible, la durée de l'étude a été portée à 36 mois, ce qui permettait d'obtenir une significativité statistique même si le taux d'évènements</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>rythmiques mensuels baissait à 0,54%.</p> <p>Analyses en sous-groupes:</p> <p>La population globale de l'étude était divisée en trois sous-groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe A, comprenant les patients aux antécédents de mort subite récupérée ou de fibrillation ventriculaire, • Groupe B, comprenant les patients aux antécédents de syncopes, sans histoire passée de mort subite récupérée ou de fibrillation ventriculaire, • Groupe C, comprenant les patients asymptomatiques mais présentant un électrocardiogramme de type 1 spontané et une EEP considérée comme positive.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>Parmi les 62 patients inclus, 50 ont été randomisés (12 n'ont pas pu l'être faute de diagnostic consensuel de syndrome de Brugada par au moins deux experts sur trois, ou en raison d'un retrait de consentement avant randomisation ou faute d'hydroquinidinémie considérée comme efficace ou du fait d'une hypersensibilité lors de la phase test avec l'apparition d'un allongement de l'intervalle QTc >40ms sous hydroquinidine.</p> <p>Parmi les 52 patients randomisés, vingt-six (52%) patients ont mené à terme l'ensemble des deux phases. Trente-quatre (68%) patients ont présenté des effets indésirables, principalement digestifs, directement imputables à l'hydroquinidine dont 13 ont nécessité l'arrêt du traitement. Seul un choc approprié par un DAI, une fibrillation ventriculaire spontanément résolutive et un choc inapproprié sont survenus en l'absence de traitement par hydroquinidine. Aucun de ces événements n'a eu lieu sous hydroquinidine. A la vue du faible nombre d'événements aucune analyse statistique n'a pu être effectuée. L'hydroquinidine, prise à court ou long terme, allongeait significativement les intervalles QT, QTc, Tpe et Tpe max sans modifier l'élévation du point J ni le rapport Tpe/QTc. Lors d'un traitement au long cours, le QTc était significativement plus allongé que lors d'un traitement à court terme, sans modification des autres paramètres électrocardiographiques.</p>
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Aucun effet grave inattendu n'a été dépisté au cours de l'étude.</p> <p>Les 3 décès constatés n'ont pas de lien avec le traitement.</p> <p>Un seul EIG concernant une réaction cutanée prurigineuse a pu être attribué au traitement par hydroquinidine. Les autres événements indésirables graves n'ont aucun lien avec le traitement protocolaire ; Il s'agit d'événements attribuables aux antécédents et aux pathologies concomitantes présentées par les patients et à leurs prises en charge, de dysfonctionnements et aléas de l'utilisation des stimulateurs cardiaques. Le rôle de l'hydroquinidine a pu être raisonnablement exclu pour la survenue des manifestations cardiaques.</p> <p>Les effets indésirables non graves attribués au traitement sont dominés par les manifestations digestives, notamment les diarrhées.</p> <p>Quelques effets non graves non listés au RCP ont été décrits chez 4 patients ; Une imputabilité possible a été attribuée aux œdèmes et à l'oligurie observés deux fois chez un patient ; une imputabilité probable a été octroyée à une fatigue chez un autre patient. Une imputabilité douteuse a été attribuée à la survenue d'un syndrome dépressif chez un patient, à une bronchite et à une perte de poids chez un autre patient. Ces effets isolés n'ont pas été considérés comme suffisamment pertinents pour constituer une alerte et un fait nouveau.</p> <p>Au total, les éléments de sécurité identifiés au cours de l'étude sont conformes d'une part au profil de tolérance de l'hydroquinidine même si les effets digestifs très présents, sont à l'origine de l'arrêt de nombreux traitements, d'autre part aux complications du port de pacemaker et aux évolutions des co-pathologies des patients inclus.</p>
19.3	<p>- Conclusion : Le grand nombre d'effets indésirables de l'hydroquinidine et le faible nombre d'événements rythmiques chez les patients porteurs d'un Syndrome de Brugada apparaissent peu compatibles avec la réalisation de larges études démontrant son efficacité dans le Syndrome de Brugada. L'hydroquinidine semble entraîner un allongement et une augmentation de la dispersion de la repolarisation, avec des effets qui paraissent être similaires que ce soit lors d'un traitement à court terme en aigu ou à long terme de façon chronique. Ces résultats ne doivent pas empêcher la prescription d'hydroquinidine, notamment dans les situations d'urgence telles que les orages rythmiques.</p>
20	Date du rapport : 18/12/2015
21	Numéro EudraCT : 2008-000994-39
22	<p>Date de transmission du rapport : 06/01/2016</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : Pr Hervé LE MAREC (coordinateur de l'étude)</p>