

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

**INSPRA 25 mg, comprimés pelliculés**

**B/28 ; B/50**

**INSPRA 50 mg, comprimés pelliculés**

**B/28 ; B/50**

**Laboratoires PFIZER**

éplérénone

Liste I

Date de l'AMM : 05 janvier 2005 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande :      Inscription Sécurité Sociale (B/28)  
   Inscription Collectivités (B/28 ; B/50)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

éplérénone

## 1.2. Indication

L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

## 1.3. Posologie

Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et 50 mg.

La posologie d'entretien d'éplérénone recommandée est de 50 mg en une prise par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 25 mg une fois par jour, avec une augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau 1). Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après un infarctus du myocarde sévère.

Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie  $> 5,0$  mmol/L.

La kaliémie doit être mesurée avant la mise en route du traitement par éplérénone, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Par la suite, la kaliémie devra être évaluée périodiquement comme nécessaire.

Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Ajustements posologiques après le début du traitement

| Kaliémie (mmol/L) | Action       | Ajustement posologique   |
|-------------------|--------------|--|
| $< 5,0$           | Augmentation | 25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour<br>25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour  |
| 5,0 – 5,4         | Maintien     | Pas d'ajustement de posologie  |
| 5,5 – 5,9         | Diminution   | 50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour<br>25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours<br>25 mg tous les deux jours à interruption du traitement |
| $\geq 6,0$        | Interruption | Sans objet   |

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie  $\geq 6,0$  mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en-dessous de 5,0 mmol/L.

Enfants et adolescents :

En l'absence de données, l'utilisation de l'éplérénone chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée ; de ce fait, l'utilisation dans cette population n'est pas indiquée.

Personnes âgées :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, le risque d'hyperkaliémie est augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé.

L'éplérénone n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés.

Traitement concomitant :

En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, par exemple l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, une posologie initiale de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg une fois par jour.

L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardiovasculaire  
03 : Diurétiques  
D : Diurétiques épargneurs potassiques  
A : Antagonistes de l'aldostérone  
04 : Eplérénone

**2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :** antagonistes de l'aldostérone indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

spironolactone : ALDACTONE 25 mg (cette spécialité n'est pas indiquée de manière spécifique dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent )

**2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :** l'ensemble des médicaments utilisés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde, comme les IEC et les bêtabloquants.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'éplérénone a été évaluée dans l'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*).

Objectif : évaluer l'effet de l'éplérénone sur la morbidité et la mortalité chez des patients ayant une insuffisance cardiaque suite à un infarctus du myocarde.

Méthodologie :

- étude en double aveugle contrôlée versus placebo d'une durée de 3 ans, menée chez 6 632 patients ayant eu un infarctus, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection [FEVG]  $\leq 40$  %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. L'âge moyen était de 64 ans (20% avaient plus de 74 ans) avec une majorité d'hommes (71%).
- dans les 3 à 14 jours (médiane : 7 jours) suivant l'infarctus du myocarde, les patients ont reçu de l'éplérénone ou un placebo en plus des traitements standards, à une dose initiale de 25 mg une fois par jour, avec augmentation de la posologie à la dose cible de 50 mg une fois par jour après quatre semaines si la kaliémie était inférieure à 5,0 mmol/L.
- critères de jugement : les critères principaux ont été la mortalité toutes causes et un critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire
- pendant l'étude, les patients ont reçu un traitement standard comportant de l'acide acétylsalicylique (92 %), des IEC (90 %), des bêta-bloquants (83 %), des dérivés nitrés (72 %), des diurétiques de l'anse (66 %) ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (60 %).

Résultats :

- 14,4% des patients ayant reçu l'éplérénone et 16,7% des patients ayant reçu le placebo sont décédés. Ainsi, l'association de l'éplérénone aux traitements standard a réduit le risque de mortalité toutes causes de 15 % (RR 0,85 ; IC à 95 %, 0,75-0,96 ;  $p = 0,008$ ) comparativement au placebo, essentiellement en réduisant la mortalité cardiovasculaire (12,3% contre 14,6%). La réduction du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes a été de 2,3%
- 26,7% des patients ayant reçu l'éplérénone et 30,0% ayant reçu le placebo ont présenté le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire. Ainsi, ce risque a été réduit de 13 % avec l'éplérénone (RR 0,87 ; IC à 95 % , 0,79-0,95 ;  $p=0,002$ ). La réduction du risque absolu de mortalité ou d'hospitalisation cardiovasculaire a été de 3,3 %.

|  | Eplérenone<br>(n=3319) | Placebo<br>(n=3313) | Risque relatif<br>(95% IC) | p     |
|--|------------------------|---------------------|----------------------------|-------|
| Décès toutes causes  | 478 (14,4%)            | 554 (16,7%)         | 0,85 (0,75-0,96)           | 0,008 |
| Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation d'origine cardiovasculaire | 885 (26,7%)            | 993 (30,0%)         | 0,87 (0,79-0,95)           | 0,002 |
| Mortalité cardiovasculaire   | 407 (12,3%)            | 483 (14,6%)         | 0,83 (0,72-0,94)           | 0,005 |

- La classification fonctionnelle NYHA s'est améliorée ou est restée stable dans une proportion significativement plus élevée de patients traités par éplérénone que par placebo (75,3% contre 71,3%,  $p < 0,001$ ).
- L'incidence de l'hyperkaliémie a été de 3,4% dans le groupe éplérénone contre 2,0% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). L'incidence de l'hypokaliémie a été de 0,5% dans le groupe éplérénone contre 1,5% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).
- Aucun effet dû à l'éplérénone sur la fréquence cardiaque, la durée de QRS ou l'intervalle PR ou QT n'a été observé chez 147 sujets normaux dont les modifications électrocardiographiques ont été évaluées pendant les études de pharmacocinétique.

### **3.2. Effets indésirables**

Dans l'étude EPHEBUS, l'incidence globale d'événements indésirables décrits avec l'éplérénone (78,9 %) a été similaire à celle observée sous placebo (79,5 %). Le taux d'arrêt en raison d'événements indésirables a été de 4,4 % chez les patients traités par éplérénone et de 4,3 % chez les patients sous placebo.

Les événements indésirables fréquents ( $> 1/100$ ) ou graves observés dans l'étude EPHEBUS pour lesquels une relation avec le traitement a été suspectée et dont l'incidence a été supérieure à celle observée avec le placebo ont été : hyperkaliémie, étourdissements, hypotension, diarrhées, nausées, anomalies de la fonction rénale.

### **3.3. Conclusion**

Dans une étude en double aveugle versus placebo réalisée pendant 3 ans chez 6 632 patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG  $\leq 40\%$ ) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent, l'éplérénone a conduit à une réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, lorsqu'elle a été utilisée en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants. La réduction du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes a été de 2,3%.

Selon le RCP, l'efficacité clinique a été démontrée essentiellement lorsque les patients traités par éplérénone étaient âgés de moins de 75 ans. Les bénéfices du traitement chez les patients de plus de 75 ans sont incertains.

L'incidence de l'hyperkaliémie a été de 3,4% dans le groupe éplérénone contre 2,0% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent est une affection qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important

Ces spécialités sont un traitement curatif.

Ces spécialités sont un traitement de première intention.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA peut faire appel à la spironolactone, en association avec un traitement standard.

L'intérêt en termes de santé publiques :

L'insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde est une situation pathologique relativement fréquente et grave. Son poids en termes de santé publique peut être considéré comme important.

Au stade précoce de la prise en charge, INSPRA devrait répondre à un besoin thérapeutique important.

Compte tenu des résultats de l'essai EPHESUS, un impact est attendu sur la morbidité et la mortalité de la population traitée. Cependant, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée, en particulier en ce qui concerne le risque d'hyperkaliémie.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité INSPRA mais cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialité est important

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu :**

L'éplérénone est indiquée chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche ( $FEVG \leq 40\%$ ) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté dans les 3 à 14 jours suivant l'infarctus du myocarde.

La Commission de la Transparence considère que INSPRA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la sous-population des patients insuffisants cardiaques après un infarctus du myocarde récent.

La Commission souligne que l'éplérénone ne s'est pas comparé à la spironolactone et qu'il n'est pas démontré de non infériorité par rapport à la spironolactone.

La Commission déplore l'absence de comparaison directe entre l'éplérénone et la spironolactone.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La survenue d'une insuffisance cardiaque associée à un infarctus du myocarde est une complication sévère aggravant le pronostic de ces patients.

La prise en charge thérapeutique a pour objectif de réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Des médicaments comme les IEC et les bêtabloquants ont fait la preuve de leur efficacité dans ces situations. La spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, a fait la preuve de son efficacité (étude RALES) chez les patients en insuffisance cardiaque chronique sévère ( $FEVG < 35\%$ ), toute étiologie confondue.

Après un infarctus du myocarde récent, chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche ( $FEVG \leq 40\%$ ) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, l'éplérénone, autre antagoniste de l'aldostérone, a montré une réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire lorsque administré en tant que complément des traitements standards incluant les bêtabloquants. Cet effet a été démontré dans le cadre d'une étude clinique randomisée.

Le traitement par éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. ; il ne doit pas être débuté chez des patients présentant une dysfonction rénale ou une kaliémie > 5,0 mmol/L.

#### **4.4. Population cible**

La population cible d'INSPRA est représentée par les patients ayant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'incidence annuelle des IDM hospitalisés serait d'environ 80 000 cas en France (registre Usik 2000)
- Parmi eux, la mortalité dans les premiers jours serait d'environ 10% (registre Usik 2000). Les survivants représenteraient ainsi environ 72 000 individus par an.
- Chez les patients ayant un infarctus, 20% à 30% (registres Grace, Usik) auraient une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, soit entre 14 400 et 21 600 patients par an.
- En prenant en compte les contre-indications au traitement (ex : dysfonction rénale, hyperkaliémie > 5 mmol/l) et la condition de présence des autres traitements standards de l'AMM, on peut estimer à 80% les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par INSPRA, soit entre 11 500 et 17 300 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 ; B/50).

La Commission de Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi des patients traités par INSPRA, afin de connaître les conditions d'utilisation de cette spécialité et de décrire les modalités de suivi des patients.

Pour cette étude, il conviendra de décrire notamment:

- la population traitée par INSPRA (profil des patients traités, bilan clinique, sévérité des troubles cardio-vasculaires, traitements antérieurs ...)
- les modalités d'utilisation de INSPRA (notamment la période de traitement, la durée de traitement, la place dans la stratégie de prise en charge , les traitements associés.)
- les modalités de suivi de ces patients (notamment suivi de la kaliémie)
- les événements cliniques et l'évolution des paramètres hémodynamiques.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%