

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 10 juillet 2013
a fait l'objet d'une audition le 18 septembre 2013*

INSPRA 25mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 366 570 5 2)

Boîte de 90 (CIP : 34009 390 981 1 1)

Boîte de 50 (CIP : 34009 566 157 4 2)

INSPRA 50mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 366 574 0 3)

Boîte de 90 (CIP : 34009 390 994 6 0)

Boîte de 50 (CIP : 34009 566 160 5 3)

Laboratoire PFIZER

DCI	éplérénone
Code ATC (2013)	C03DA01 (antagoniste de l'adostérone)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (boîtes de 30 et 90 seulement) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« L'éplérénone est indiquée en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 30%) »

SMR	Le service médical rendu par INSPRA est important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats d'efficacité en termes de morbi-mortalité démontrée uniquement versus placebo dans l'étude EMPHASIS-HF, - du choix discutable du placebo comme comparateur dans cette étude alors que les patients inclus présentent une FEVG altérée au même niveau que celles des malades inclus dans l'étude RALES, réalisée avec la spironolactone, - de l'absence de données comparatives disponibles versus spironolactone, - de l'absence de différenciation de la place des deux antagonistes de l'aldostérone (spironolactone et éplérénone) dans la stratégie thérapeutique selon les recommandations en vigueur, - des effets indésirables graves et fréquents observés avec l'éplérénone (hyperkaliémies et atteintes rénales), <p>la Commission considère que chez les patients de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%), INSPRA n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge comprenant la spironolactone (ALDACTONE et génériques).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, chez les patients insuffisants cardiaques de stade II selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 30% et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 5 janvier 2005 Date de l'extension d'indication : 23 avril 2012 Un PGR est associé à l'extension d'indication ; les éléments de sécurité suivis dans ce plan sont : infarctus du myocarde, hyperkaliémie, insuffisance rénale, prurit et rash.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 C Système cardiovasculaire C03 Diurétiques C03D Diurétiques épargneurs potassiques C03DA Antagoniste de l'aldostérone C03DA01 éplérénone

02 CONTEXTE

La spécialité INSPRA (éplérénone) a obtenu une AMM en janvier 2005 dans l'indication « en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, 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 ». Un avis de la Commission de la transparence a été rendu en date du 8 juin 2005 (SMR important, ASMR III). Un avis de renouvellement d'inscription a ensuite été rendu en juillet 2010 (maintien du SMR important).

La présente demande concerne l'inscription d'INSPRA dans une extension de l'indication « **aux patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%)** ». Cette indication a été obtenue sur la base des résultats de l'étude EMPHASIS-HF.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« L'éplérénone est indiquée :

- en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, 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.
- **en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%)** ».

04 POSOLOGIE

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

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde : 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 l'infarctus du myocarde sévère.

Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique au stade II selon la classification NYHA : Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de classe II NYHA, le traitement doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour et pourra être augmenté jusqu'à la dose de 50 mg/jour, de préférence dans les 4 semaines, après avoir vérifié la kaliémie (voir Tableau 1 et rubrique 4.4 du RCP).

Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L (voir rubrique 4.3). La kaliémie doit être mesurée avant l'initiation 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 de posologie
< 5,0	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 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 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
≥ 6,0	Interruption, momentanée jusqu'à la normalisation de la kaliémie	Sans objet

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie ³ 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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 (voir rubrique 4.4) avec un ajustement des doses selon le tableau 1.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} 30-60 ml/min) le traitement doit être initié à 25 mg tous les deux jours avec ajustement de la dose en fonction de la kaliémie (voir tableau 1). Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il n'y a pas de données chez les patients ayant une Cl_{Cr} <50 ml/min présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. L'utilisation de l'éplérénone chez ces patients doit être effectuée avec prudence. Les doses supérieures à 25 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une Cl_{Cr} <50 ml/min. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} <30 ml/min) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 du RCP). 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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 (voir rubrique 4.5 du RCP).

L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection \leq 40%) associe, dans la majorité des cas, la prescription :

- d'un diurétique de l'anse, pour soulager les symptômes et la congestion,
- d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès prématuré,
- d'un digitalique,
- d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou névibolol) qui permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Leur prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque stable.

Pour les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II à IV selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35% et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant, la prescription d'un antagoniste de l'aldostérone est recommandée afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.

L'ivabradine peut également être proposée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Deux antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (antagonistes de l'aldostérone) sont actuellement disponibles : la spironolactone à faible dose (ALDACTONE 25 mg et génériques) et l'éplérénone (INSPIRA 25 mg et 50 mg).

¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments ayant l'AMM ou recommandés, en association aux traitements standards de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique stable, associée à une dysfonction ventriculaire gauche :

NOM (DCI) Laboratoire	Même CPT* oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ASMR (Libellé)
ALDACTONE (spironolactone) Pfizer	OUI	Traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35%), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas**	3/04/2002	SMR important ASMR I pour les patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification de la NYHA
PROCORALAN (ivabradine) Servier	NON	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants	19/09/2012	SMR important ASMR IV uniquement chez les patients dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés, ASMR V chez les autres

*classe pharmaco-thérapeutique

**bien que l'indication de l'AMM d'ALDACTONE ne soit pas strictement superposable à celle d'INSPIRA, les recommandations en vigueur placent ces deux spécialités au même stade de la stratégie thérapeutique.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Compte-tenu de la place d'INSPIRA dans la stratégie thérapeutique considérée dans cette extension d'indication, le comparateur pertinent est la spironolactone (ALDACTONE).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population
Australie	En cours	Extension d'indication
Autriche	En cours	
Canada	En cours	
Danemark	En cours	
Allemagne	OUI	
Grèce	OUI	
Irlande	En cours	
Italie	En cours	
Japon	Non décidé	
Pays Bas	OUI	
Norvège	En cours	
Espagne	Non déposé	
Suède	En cours	
Suisse	Non déposé	
UK	OUI	
US	Non déposé	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (8 juin 2005)	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
Indication	L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, 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.
SMR	Important
ASMR	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>La Commission déplore l'absence de comparaison directe entre l'éplérénone et la spironolactone.</p>
Etudes demandées	<p>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.</p> <p>Pour cette étude, il conviendra de décrire notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.</p>

Date de l'avis (21 juillet 2010)	Renouvellement d'inscription
Indication	L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, 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.
SMR	Important
ASMR	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'extension d'indication de l'éplérénone en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%), le laboratoire a déposé une étude clinique : l'étude EMPHASIS-HF.

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de l'ajout d'éplérénone au traitement optimal standard de l'insuffisance cardiaque (IEC, bêtabloquants) par rapport à l'ajout d'un placebo en termes de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (critère combiné) chez des patients d'au moins 55 ans avec une insuffisance cardiaque de classe NYHA II et dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG) \leq 30%.

Méthode : étude de phase III, comparative éplérénone instauré à 25 mg/j versus placebo en association au traitement optimal standard, randomisées en double-aveugle, réalisées chez 2 729 patients de 55 ans et plus traités (2 737 randomisés), avec une insuffisance cardiaque et FEVG \leq 30%. La phase en double-aveugle était arrêtée après 813 événements observés, suivi d'une phase ouverte de 12 mois ; seuls les résultats intermédiaires de ce suivi sont disponibles.

Critères d'inclusion : patients adultes de plus de 55 ans avec :

- Une insuffisance cardiaque d'origine ischémique ou non ischémique de classe II NYHA qualifiée sur avis des investigateurs et caractérisée par :
 - o un diagnostic d'au moins 4 semaines,
 - o une FEVG \leq 30% ou comprise entre 30 et 35 % chez les patients avec un intervalle QRS² $>$ 130 ms, et traités par traitement conventionnels³,
 - o sous traitements standards (IEC, ARA II, bêtabloquants à doses optimales).
- Une kaliémie \leq 5,0 mmol / L dans les 24 heures précédents l'inclusion,
- Un débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) \geq 30 mL/min/1,73 m² dans les 24 heures précédents l'inclusion,
- Un antécédent d'hospitalisation de cause cardiovasculaire au cours des 6 mois précédents l'inclusion.

Dans la mesure où la majorité des patients inclus avaient un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et que la classe d'insuffisance cardiaque a été qualifiée sur le seul avis des investigateurs, il ne peut être exclu que la sévérité de leur insuffisance cardiaque ait variée au cours de l'étude du fait de la subjectivité de l'évaluation et de l'instabilité de la pathologie (un patient pouvant passer très facilement d'un stade à l'autre). Autrement dit, il est probable que les patients inclus en classe II étaient des patients de classe III bien pris en charge, notamment dans le cadre de leur hospitalisation.

Traitements :

Traitement conventionnel + éplérénone*, n=1 360,

Traitement conventionnel + placebo, n=1 369.

**La dose initiale d'éplérénone était de 25 mg/j ; cette dose était doublée à 50 mg/j après 4 semaines sauf chez les patients avec une DFG comprise entre 30 et 49 ml/min/1,73m² chez lesquels la dose initiale était de 25 mg tous les 2 jours puis de 25 mg/j.*

² Durée entre l'onde Q et la fin de l'onde S, correspondant à une dépolarisation ventriculaire

³ IEC et/ou ARA II, et bêtabloquant, (sauf contre-indication) avec addition d'un diurétique le cas échéant.

Les patients ont reçu des traitements dits conventionnels pendant toute la durée de l'étude dans les proportions suivantes: IEC (80%), ARA II (25%), bêtabloquants (90%), diurétiques (89%), digoxine (27%).

Critère principal d'évaluation : nombre de premier événement cardiovasculaire : critère combiné associant les décès d'origine cardiovasculaire (comprenant insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arythmie cardiaque, AVC ou d'autres causes tels un anévrisme, une embolie pulmonaire) ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Critères secondaires, notamment : chacun des critères du critère principal : mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

RESULTATS : en intention de traiter (cf. tableau 1)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

Il est à noter que les caractéristiques des patients inclus dans cette étude diffèrent des caractéristiques habituelles des patients avec insuffisance cardiaque de stade II. En effet, 89% d'entre eux étaient traités par diurétiques et 27% par digoxine, ce qui n'est plus le traitement utilisé chez des patients en classe II. De plus, 21% des patients étaient appareillés (défibrillateurs, resynchronisation).

Au total, il s'agit d'une population de patients sévères avec une FEVG (26% ± 5) du même ordre que celle des patients inclus dans l'étude RALES (étude réalisée avec la spironolactone chez des patients ayant une FEVG moyenne de 26 ± 7%).

Tableau 1 : premier événement cardiovasculaire associant les décès d'origine cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère principal combiné).

	Eplérénone (INSPRA) n=1 364	Placebo n=1 373	Hazard ratio [IC95%] p
Critère principal combiné (décès CV – hospitalisations pour IC):			
Nombre d'événements (%)	249 (18,3%)	356 (25,9%)	0,63 [0,54 ; 0,74], p<0,0001
Critères secondaires :			
- Décès d'origine CV	147 (10,8%)	185 (13,5%)	0,76 [0,61 ; 0,94] p=0,012
- Hospitalisations pour IC	164 (12,0%)	253 (18,4%)	0,58 [0,47 ; 0,70] p<0,0001

Dans cette étude, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant les décès cardiovasculaires ou l'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe éplérénone par rapport au placebo : 249 événements (18,3%) dans le groupe éplérénone versus 356 événements (25,9%) dans le groupe placebo : HR=0,63 [0,54 ; 0,74], p<0,0001. Le nombre de patient à traiter (NNT) pour éviter la survenue du critère principal est de 19.

Une réduction significative des composants du critère principal (premier événement cardiovasculaire : décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) a également été observée dans le groupe éplérénone versus placebo.

09.2 Tolérance

9.1.1. Données issues des études cliniques

Dans l'étude EMPHASIS-HF des effets indésirables ont été observés chez 436/1360 patients (32%) du groupe éplérénone et 322/1369 patients (23,5%) du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (>1%) ont été :

- hyperkaliémie : 6,6% versus 2,8%,
- atteinte rénale : 1,4% versus 0,9%,
- vertiges : 1% versus 1,6%,
- hypotension : 1,1% versus 0,3%.

Au total, 376 patients du groupe éplérénone (27,6%) et 406 patients du groupe placebo (29,7%) ont arrêtés leur traitement dont 28 (2,1%) versus 23 (1,7%) en raison d'événements indésirables. Des décès ont été observés chez 154 patients du groupe éplérénone (11,3%) et chez 178 patients du groupe placebo (13%).

Les données de l'analyse intermédiaire de la phase ouverte de suivi apportent les informations suivantes. Des effets indésirables ont été observés chez 82/1155 patients suivis (7%) dont 12 (1%) qui ont dû arrêter leur traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : hyperkaliémie (1,5% des patients), insuffisance cardiaque (1,3% des patients), rhinopharyngites (1,1%) et douleurs thoraciques (1%).

9.1.2. Données issues du PSUR

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 16 mars 2009 au 15 mars 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à environ 949 637 patient-années. Au cours de cette période, 914 effets indésirables dont 284 graves. Les événements les plus fréquents (>5%) ont été :

- hyperkaliémie (n=75, 12,3%),
- gynécomastie (n=39, 6,4%).

Sur ces bases aucun nouveau signal n'a été identifié.

9.1.3. Données issues du RCP

Selon le RCP « Dans deux études (EPHESUS EMPHASIS-HF), l'incidence globale des événements indésirables décrits avec l'éplérénone a été similaire à celle observée avec le placebo.

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté dans l'étude EMPHASIS-HF est l'hyperkaliémie avec une incidence de 8,7% et de 4% pour l'éplérénone et le placebo, respectivement. »

09.3 Données de prescription

Dans son avis du 8/06/2005, la Commission de la transparence avait souhaité « disposer des résultats d'une étude de suivi des patients traités par INSPRA, afin de connaître les conditions d'utilisation de la spécialité et de décrire les modalités de suivi des patients ». Pour cette étude, devaient être décrits : « la population traitée par INSPRA, les modalités d'utilisation de INSPRA, les modalités de suivi de ces patients (notamment suivi de la kaliémie), ainsi que les événements cliniques et l'évolution des paramètres hémodynamiques ». Cette demande d'étude a été intégrée dans le cadre de la convention signée entre le laboratoire Pfizer et le CEPS le 29/07/2005.

Pour répondre à la demande d'étude de la Commission de la transparence, le laboratoire a présenté, en parallèle de la présente demande d'extension d'indication objet du présent avis, les résultats définitifs de l'étude PERGAME qui s'est déroulée de septembre 2008 à novembre 2010.

L'étude PERGAME est une étude observationnelle prospective réalisée auprès de 160 patients inclus par 75 cardiologues libéraux.

Les principaux résultats de cette étude indiquent que les indications de l'AMM d'INSPRA sont insuffisamment respectées. Ainsi, seuls 43,2% (64/148) des patients traités répondaient à l'indication initiale stricte de l'AMM de l'éplérénone. Le traitement par éplérénone est également instauré pour des signes d'insuffisance cardiaque (30% des cas) ou pour d'autre motif (5%) tel que l'hypertension artérielle, c'est-à-dire dans des indications superposables à celles de la spironolactone.

Par ailleurs, le suivi des précautions d'emploi notamment en termes de surveillance de la kaliémie et de la créatinémie est également insuffisant.

Ces résultats confirment les résultats de l'étude OLYMPIE déjà examinée par la Commission lors dans son avis de renouvellement du 21 juillet 2010 où le pourcentage de patients ayant reçu INSPRA conformément aux précautions d'emploi du produit (c'est-à-dire instauration dans les 3 à 14 jours après l'IDM et fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40% et kaliémie < 5 mmol/L et clairance de la créatinine > 50 mL/min le jour ou le jour précédent l'initiation du traitement) n'a été que de 34,6%.

En conséquence, compte-tenu des résultats présentés et de l'évolution des recommandations en 2012 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, la Commission souhaite réévaluer les spécialités INSPRA dans leur indication initiale. Les résultats de l'étude PERGAME seront donc détaillés et examinés par la Commission au cours de cette réévaluation.

09.4 _Résumé & discussion

L'éplérénone (INSPRA) dans son extension d'indication « complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%) » a été évaluée dans un essai versus placebo (EMPHASIS-HF) chez 2 737 patients randomisés (2 729 patients traités).

L'éplérénone a été supérieure au placebo pour réduire le critère de jugement principal combiné incluant les décès cardiovasculaires ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 249 événements (18,3%) dans le groupe éplérénone versus 356 événements (25,9%) dans le groupe placebo : HR=0,63 [0,54 ; 0,74], $p < 0,0001$.

Une réduction significative de chacun des composants du critère principal (premier événement cardiovasculaire : décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) a également été observée dans le groupe éplérénone versus placebo.

La Commission souligne que dans la mesure où la majorité des patients inclus avaient un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et que la classe d'insuffisance cardiaque a été qualifiée sur le seul avis des investigateurs, il ne peut être exclu que la sévérité de leur insuffisance cardiaque ait variée au cours de l'étude du fait de la subjectivité de l'évaluation et de l'instabilité de la pathologie (un patient pouvant passer très facilement d'un stade à l'autre). Autrement dit, il est probable que les patients inclus en classe II étaient des patients de classe III bien pris en charge, notamment dans le cadre de leur hospitalisation.

De plus, les caractéristiques des patients inclus dans cette étude diffèrent des caractéristiques habituelles des patients avec insuffisance cardiaque de stade II. En effet, 89% d'entre eux étaient traités par diurétiques et 27% par digoxine, ce qui n'est plus le traitement utilisé chez des patients en classe II. De plus, la FEVG moyenne était de 26% et 21% des patients étaient appareillés (défibrillateurs, resynchronisation).

Au total, il s'agit d'une population de patients sévères avec une FEVG du même ordre que celle des patients inclus dans l'étude RALES, réalisée avec la spironolactone.

Dans ce contexte, la Commission considère que le placebo, choisi comme comparateur dans cette étude, n'est pas le comparateur cliniquement pertinent. Ainsi, l'éplérénone aurait pu être comparé

à la spironolactone, même si cette spécialité ne possède pas *stricto sensu* les mêmes libellés d'indications validés par l'AMM.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'éplérénone (INSPRA) sont les hyperkaliémies et les atteintes rénales.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 40\%$) associée, dans la majorité des cas, la prescription :

- d'un diurétique de l'anse, pour soulager les symptômes et la congestion),
- d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès prématuré),
- d'un digitalique,
- d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou névibolol) qui permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Leur prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable».

Pour les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II et IV selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$ et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant, la prescription d'antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) est recommandée afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.

L'ivabradine peut également être proposée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Compte-tenu des résultats de l'étude EMPHASIS-HF, l'éplérénone peut être proposée chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 30\%$ et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

▀ L'insuffisance cardiaque stable est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▀ Dans l'étude EMPHASIS-HF, l'efficacité de l'éplérénone a été démontrée versus placebo sur un critère (principal) associant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou les décès cardiovasculaires chez des patients avec une insuffisance cardiaque de stade II selon la

classification de la NYHA avec une FEVG \leq 30% et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant. Chez ces patients, le rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Des alternatives sont disponibles et notamment un autre antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, ALDACTONE et génériques).

► Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, chez les patients insuffisants cardiaques de stade II selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 30% et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'insuffisance cardiaque (IC) peut être considéré comme important du fait de sa prévalence élevée, de sa forte létalité et des ré-hospitalisations fréquentes qu'elle engendre, notamment chez les personnes âgées. Sa prévalence, estimée en Europe entre 2 et 3% par la société européenne de cardiologie, ne cesse d'augmenter compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, de la meilleure prise en charge des cardiopathies ischémiques et la réduction de la létalité post-IDM,

En 2008, le nombre de décès pour lesquels l'insuffisance cardiaque était notifiée sur les certificats de décès comme cause initiale s'élevait à 21 702⁴ (soit un taux brut de 34,9 pour 100 000 et un taux standardisé sur l'âge de 17,7 pour 100 000) correspondant ainsi à 4% du total des décès. La quasi-totalité de ces décès (96,0 %) concernait des personnes âgées de 65 ans ou plus : 32,5 % étaient survenus entre 65 et 84 ans et 63,6 % après 85 ans.

Dans l'étude française EFICA, menée en 2001 auprès de 60 services de soins intensifs et de réanimation, la mortalité à un an des patients survivants 28 jours après une hospitalisation pour syndrome d'IC aiguë était de 19,3% chez les patients sans IC préexistante, de 23,3% chez les patients avec une IC de stade I ou II et 38,6% chez les patients avec une IC de stade III ou IV⁵. Le fardeau concernant le sous-ensemble de patients atteints d'une IC de classe II avec FEVG \leq 30%, susceptible de bénéficier d'un traitement par INSPRA est donc faible, en raison de la moindre gravité et mortalité associée à leur affection et de leur nombre plus restreint.

La réduction de la mortalité cardiovasculaire à laquelle pourrait contribuer INSPRA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 73 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique visant à diminuer la mortalité et la fréquence des décompensations aiguës des personnes atteintes d'IC).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de Phase III EMPHASIS, INSPRA a démontré une réduction absolue significative de 7,6% d'un critère combinant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour IC, par rapport à un placebo et une réduction absolue significative de 2,7% et de 3% respectivement, de la mortalité d'origine cardiovasculaire et de la mortalité toute cause par rapport au placebo.

Toutefois, en l'absence de données de morbi-mortalité comparatives par rapport à la spironolactone, l'impact sur la morbi-mortalité d'un traitement par INSPRA par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'IC en France n'est, en l'état, pas quantifiable. L'impact d'INSPRA en termes de qualité de vie ne peut être établi en l'absence de données.

La transposabilité des résultats de cet essai à la pratique clinique n'est pas assurée du fait :
- du faible nombre de patients français inclus dans cet essai (N= 135) d'une part

⁴ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Cépi-DC

⁵ F. Zannad et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. European Journal of Heart Failure 2006;8: 697 – 705

- et d'autre part des interrogations sur le respect en pratique médicale courante de la restriction de l'indication aux patients atteints d'IC de classe II selon NYHA avec FEVG \leq 30%, notamment pour des patients évoluant vers des stades plus sévères sous traitement, et compte tenu des résultats des études en pratique réelle (OLYMPIE et PERGAME) déjà disponibles indiquant que l'indication précédente et le suivi des précautions d'emploi, notamment en termes de surveillance de la kaliémie et de la créatinémie, sont très insuffisamment respectées en pratique médicale courante.

L'impact sur l'organisation des soins est également difficilement quantifiable au vu de l'absence de données versus la spironolactone.

La spécialité INSPRA n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu des limites présentées, l'intérêt de santé publique pour les spécialités INSPRA n'est pas quantifiable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'éplérénone (INSPRA) est important dans l'extension d'indication « en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%) ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité en termes de morbi-mortalité démontrée uniquement versus placebo dans l'étude EMPHASIS-HF,
- du choix discutable du placebo comme comparateur dans cette étude alors que les patients inclus présentent une FEVG altérée au même niveau que celles des malades inclus dans l'étude RALES, réalisée avec la spironolactone,
- de l'absence de différenciation de la place des deux antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (spironolactone et éplérénone) dans la stratégie thérapeutique selon les recommandations en vigueur (ESC 2012),
- des effets indésirables graves et fréquents observés avec l'éplérénone (hyperkaliémies et atteintes rénales),

la Commission considère que chez les patients de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%), INSPRA n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge comprenant notamment la spironolactone (ALDACTONE et génériques).

012 POPULATION CIBLE

La population cible d'INSPRA dans son extension d'indication correspond aux patients avec insuffisance cardiaque stable de classe NYHA II et une FEVG \leq 30%.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon l'ESC 2008⁶, la prévalence de l'insuffisance cardiaque en Europe est comprise entre 2 et 3 % dans la population générale. En France métropolitaine, chez des patients consultant en médecine générale, la prévalence a été estimée à 2,19 % (IC 95 % 1,9 à 2,5 %)⁷.
- D'après l'étude PAROS conduite en France par le laboratoire Pfizer chez 1 087 patients suivis en cardiologie pour une insuffisance cardiaque, 30,5 % (IC 95 % 27,8 % à 33,3 %) des patients souffraient d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA II avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%).

Le nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%) est estimé entre **300 000 et 500 000**.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

Compte-tenu des résultats de l'étude post-inscription PERGAME et des nouvelles recommandations de prises en charge des patients avec insuffisance cardiaque, la commission souhaite réévaluer INSPRA dans son indication initiale.

⁶ Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388–2442.

⁷ Saudubray T. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. La revue de médecine interne 26 (2005) 845–850

Comparaison des études RALES (aldostérone) et EMPHASIS-HF (éplérénone)

Etude	Méthodologie	Critères de jugement	Caractéristiques des patients inclus	Résultats
RALES <i>Aldostérone</i>	Etude de phase III, comparative spironolactone 25 mg/j versus placebo en association aux traitements conventionnels, randomisées en double-aveugle	<u>Critère principal</u> : mortalité toutes causes <u>Critères secondaires</u> : mortalité cardiovasculaire, fréquence des hospitalisations et symptômes.	N= 1 663 patients - de 53 à 77 ans (âge moyen 65 ans), - avec IC sévère (stade III ou IV selon la classification de la NYHA) et une FEVG ≤ 35% (FEVG moyenne à l'inclusion 25 ±7%) - 10% traités par bêtabloquants	<u>Mortalité toutes causes</u> : 284 événements (35%) dans le groupe spironolactone versus 386 (46%) dans le groupe placebo : réduction -30% [18 – 40] NNT = 9 <u>Critères secondaires</u> : Mortalité CV : 31% (18 – 42) Hospitalisation pour IC : 35% (23 – 46)
EMPHASIS-HF <i>Eplérénone</i>	Etude de phase III, comparative éplérénone 25 mg/j versus placebo en association aux traitements conventionnels, randomisées en double-aveugle	Critère combiné associant : -les décès d'origine cardiovasculaire (IC, IDM, arythmie cardiaque, AVC, ou d'autres causes ex. anévrisme, EP) - ou l'hospitalisation pour IC.	N= 2 729 patients - de 55 ans et plus, - avec IC d'origine ischémique ou non ischémique de classe II NYHA , diagnostiquée depuis au moins 4 semaines et une FEVG ≤ 30% ou comprise entre 30 et 35 % chez les patients avec un intervalle QRS ⁸ > 130 m (FEVG moyenne à l'inclusion 26±5%) - 86% traités par bêtabloquants.	<u>Critère principal combiné</u> : 249 événements (18,3%) dans le groupe éplérénone versus 356 événements (25,9%) dans le groupe placebo : HR=0,63 [0,54 ; 0,74], p<0,0001 . NNT (Critère principal) : 19 <u>Critère secondaire décès toutes causes</u> : NNT décès toutes causes : 51

⁸ Durée entre l'onde Q et la fin de l'onde S, correspondant à une dépolarisation ventriculaire