



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 20 octobre 2006 (JO du 1^{er} novembre 2006)

ALDACTONE 25 mg, comprimé sécable

boîte de 30, code CIP : 344 663-0

boîte de 90, code CIP : 372 959-8

ALDACTONE 50 mg, comprimé sécable

boîte de 30, code CIP : 351 253-9

boîte de 90, code CIP : 372 335-4

ALDACTONE 75 mg, comprimé sécable

boîte de 30, code CIP : 351 254-5

boîte de 90, code CIP : 372 960-6

Laboratoire PFIZER

Spironolactone

Code ATC : C03DA01 (Diurétique épargneur de potassium)

Liste II

Date des AMM (nationales) :

ALDACTONE 25 mg : 25/09/1997

ALDACTONE 50 mg : 03/07/1989

ALDACTONE 75 mg : 27/12/1982

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications Thérapeutiques :

Aldactone 50 et 75mg : chez l'adulte

- « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - ascite cirrhotique,
 - syndrome néphrotique,
 - œdème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium. »

Aldactone 25 mg :

Chez l'enfant :

- « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - ascite cirrhotique,
 - syndrome néphrotique,
 - œdème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium. »

Chez l'adulte :

« 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.

Le traitement par ALDACTONE 25mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude RALES (cf. « Propriétés pharmacodynamiques »).

Posologie : cf RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), les spécialités ALDACTONE ont fait l'objet de 900 000 prescriptions (542 000 prescriptions d'ALDACTONE 25 mg, 193 000 prescriptions d'ALDACTONE 50 mg et 165 000 prescriptions d'ALDACTONE 75 mg.

ALDACTONE a été majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (34,8 à 70,5% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations). ALDACTONE est également prescrit dans les œdèmes (12,1 à 19,6% des prescriptions) et l'insuffisance cardiaque (11,7 à 23% des prescriptions).

Analyse des données disponibles:

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique réalisée chez des patients hémodialysés non diabétiques¹ qui a évalué l'efficacité cardiovasculaire de la spironolactone sur un critère intermédiaire (épaisseur de l'intima média), et qui ne sera donc pas développée dans cet avis.

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée dans les autres indications de l'AMM.

Dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 8 juin 2006 au 9 novembre 2009, l'exposition totale des patients à ALDACTONE a été de 9,7 millions patient-années. Au cours de cette période, 1424 cas médicalement confirmés, dont 51 décès, ont été rapportés.

Une mise à jour des rubriques « contre-indications », « mises en garde et précautions d'emploi » et « interactions médicamenteuses » du RCP a été réalisée le 25 novembre 2008. Ces modifications ont consisté en l'ajout de précautions lorsque ALDACTONE était associé à d'autres traitements ou facteurs de risque pouvant favoriser l'hyperkaliémie.

¹ Vukusich et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrol 2010;1380-7.

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle², l'insuffisance cardiaque^{3,4,5}, la myasthénie, les états œdémateux et l'hyperaldostéronisme et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

L'ensemble de ces données ne donne pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

➤ *Traitement de l'hyperaldostéronisme*

L'hyperaldostéronisme est une maladie dont les complications (hypokaliémie, alcalose métabolique) peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste **important** dans cette indication.

➤ *Hypertension artérielle essentielle*

L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Le service médical rendu reste **important** dans cette indication.

➤ *Etat œdémateux*

Les œdèmes d'origine cardiaque, rénale et hépatique s'inscrivent dans le cadre d'affections (notamment insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, néphropathies glomérulaires, cirrhose hépatique) qui engagent le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste **important** dans cette indication.

➤ *Myasthénie.*

² Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC) Journal of hypertension 2007 ;25 :1013-85.

³ 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. Eur Heart J, 2008 ; 29 : 2388-442

⁴ Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. J Am Coll Cardiol, 2009 ; 53 : 1-90

⁵ Chronic Heart Failure, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, NICE August 2010

La myasthénie est une maladie de la jonction neuromusculaire évoluant par poussées et aboutissant à un handicap variable. L'atteinte de la musculature respiratoire, responsable parfois d'insuffisance respiratoire aiguë, peut mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

Ces spécialités n'ont plus actuellement de place en tant que traitement adjuvant de la myasthénie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste **insuffisant** dans cette indication.

➤ *Insuffisance cardiaque (ALDACTONE 25 mg seulement)*

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Son rapport efficacité / effets indésirables est important

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Le service médical rendu reste **important** dans cette indication.

Au total, le service médical rendu par ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg reste :

- **important** dans les indications « hyperaldostéronisme », « hypertension artérielle », « états œdémateux »,
- **insuffisant** dans l'indication « myasthénie ».

Par ailleurs, le service médical rendu par ALDACTONE 25 mg reste **important** dans l'indication « insuffisance cardiaque ».

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Le conditionnement trimestriel n'est pas adapté à l'indication « états œdémateux ».

Taux de remboursement : 65%