

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

ALDACTONE 25mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 30

Laboratoires PHARMACIA

spironolactone

Liste II
65% - Coll.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 25 septembre 1997

Rectificatif A.M.M. : 9 juillet 2001 (extension d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée - aux stades III ou IV selon la classification de la NYHA).

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour l'extension d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée (aux stades III ou IV selon la classification de la NYHA).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

spironolactone

1.2. Originalité

néant

1.3. Indication(s)

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 au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude RALES (extension d'indication).

Chez l'enfant :

- hypertension artérielle essentielle
- traitement de l'hyperaldostéronisme primaire
- hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- état oedémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque
 - syndrome néphrotique
 - ascite cirrhotique
- 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.

Rappel : chez l'adulte, les dosages à 50mg ou 75mg de spironolactone ont les mêmes indications que le dosage à 25mg chez l'enfant.

1.4. Posologie

Chez l'adulte

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA, la spironolactone est initialement administrée à la posologie de 25mg en une prise par jour, **après avoir vérifié que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 µmol/l**. La kaliémie et la créatininémie sont mesurées une semaine après l'initiation du traitement, à 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année, puis tous les 6 mois.

En cas de rétention hydrosodée persistant 8 semaines après le début du traitement et à condition que la kaliémie reste inférieure à 5 mmol/l, la dose peut être augmentée à 50mg/j en une prise en contrôlant la kaliémie et la créatininémie une semaine après.

Si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l ou la créatininémie supérieure à 220 µmol/l, la dose de spironolactone devra être réduite à 25mg un jour sur deux.

En cas de kaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/l ou de créatininémie supérieure à 350 µmol/l, il est recommandé d'arrêter la spironolactone.

Sujet très âgé (plus de 75 ans) : la tolérance de la spironolactone n'a pas été étudiée chez le sujet très âgé présentant une insuffisance cardiaque, elle doit être utilisée avec précaution chez ce type de patients, en raison de la détérioration physiologique de la fonction rénale.

En France, l'âge moyen de survenue de l'insuffisance cardiaque est de 73,5 ans et les patients de plus de 65 ans représentent environ 90% de la population diagnostiquée.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

néant

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : système cardiovasculaire
C03 : diurétiques
C03D : diurétiques épargneurs potassiques
C03DA : antagoniste de l'aldostérone
C03DA01 : spironolactone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

néant

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués chez les malades ayant une insuffisance cardiaque sévère. Ils sont prescrits en association avec les diurétiques et les digitaliques. Il s'agit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C) et des bêta-bloquants :

2.3.1 I.E.C indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :

- cilazapril (JUSTOR 0,5mg et 2,5mg)
- énalapril 5mg (RENITEC 5mg) et ses génériques
- énalapril 20mg (RENITEC 20mg) et ses génériques
- captopril (LOPRIL 25mg ; CAPTOLANE 25mg ; LOPRIL 25mg) et ses génériques
- lisinopril (PRINIVIL 5mg et 20mg ; ZESTRIL 5mg et 20mg)
- fosinopril (FOZITEC 10mg et 20mg)
- périndopril (COVERSYL 2mg et 4mg)
- quinapril (ACUITEL 5mg et 20mg ; KOREC 5mg et 20mg)

2.3.2 Bêta-bloquants indiqués:

- bisoprolol 1,25mg ; 2,5mg ; 3,75mg ; 5mg ; 7,5mg et 10mg (CARDENSIEL) est indiqué dans le «traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modéré à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection de moins de 35%) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des diurétiques et des digitaliques».

Par ailleurs :

- carvedilol (KREDEX) est indiqué chez l'adulte dans le «traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et stable de classe II ou III, en association avec le traitement conventionnel comportant diurétique, IEC et éventuellement digitalique ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)

Méthodologie :

- étude multicentrique ;
- N = 1 663 patients âgés de 53 à 77 ans (âge moyen 65 ans) ayant une insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV selon la classification de la NYHA) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35%.
- randomisation en 2 groupes : spironolactone (ALDACTONE) 25mg en 1 prise par jour (N = 822) ou placebo (N = 841).
- la posologie de spironolactone est ajustable en fonction de la kaliémie et de la créatininémie.
- tous les patients reçoivent un diurétique de l'anse. 94% reçoivent un IEC et 72% un digitalique. L'aspirine, une supplémentation potassique sont prescrits chacun à 1/3 des patients des deux groupes. Seulement 10% des patients ont reçu un bêta-bloquant.

Traitements associés :

	SPIRONOLACTONE	PLACEBO
Effectif (N)	N = 822	N = 841
Diurétiques de l'anse : N (%)	822 (100)	841 (100)
IEC : N (%)	781 (95)	791 (94)
Digitalique : N (%)	616 (75)	606 (72)
Aspirine : N (%)	296 (36)	311 (37)
Supplémentation potassique : N (%)	238 (29)	227 (27)
Bêta-bloquant : N (%)	90 (11)	84(10)

Critères de jugement :

- critère principal : mortalité toutes causes
- critères secondaires : mortalité cardio-vasculaire, fréquence des hospitalisations et symptômes.

Résultats : l'étude a été arrêtée prématurément au vu des résultats d'une analyse intermédiaire prévue au protocole qui met en évidence un effet bénéfique du traitement par spironolactone après 2 ans de suivi.

Résultats après 2 ans de suivi :

	SPIRONOLACTONE	PLACEBO
Effectif (N)	822	841
Décès : N (%)	284 (35)	386 (46)
Réduction de la mortalité (%)	30% (18 – 40)	
Décès cardio-vasculaire : N (%)	226 (27)	314 (37)
Réduction mortalité cardio-vasculaire (%)	31% (18 – 42)	
Hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque (patients/nombre d'événements) (N/N)	215/413	300/663
Réduction des hospitalisations (%)	35% (23 – 46)	
Hyperkaliémie sévère : N (%)	14 (2)	10 (1)
Gynécomastie : N (%)	55 (9)	8 (1)
Douleurs mammaires : N (%)	10 (2)	1 (0,1)
Arrêt pour effet(s) indésirable(s) : N (%)	62 (8)	40 (5)

NB. La kaliémie a augmenté en moyenne de 0,30 mmol/l dans le groupe spironolactone.

3.2. Effets indésirables

Hormis la survenue d'une gynécomastie et douleurs mammaires plus fréquente sous spironolactone et dans la mesure ou la kaliémie et la créatininémie ont fait l'objet d'une surveillance stricte, il n'y a pas eu de différence d'effets indésirables entre les deux groupes.

3.3. Conclusion

D'après les résultats de l'étude RALES, le traitement de 1 000 patients durant 2 ans permet d'éviter 113 [70,152] décès, soit une réduction de la mortalité globale de l'ordre de 30%. Cette réduction s'explique essentiellement par une diminution des décès d'origine cardiaque.

Une réduction de 35% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été également observée.

Peu de malades sont sous bêta-bloquant mais ce traitement n'était pas usuel à la date de l'étude.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spironolactone est important.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère :

L'insuffisance cardiaque sévère engage le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Niveau de service médical rendu par ALDACTONE 25mg dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique de l'anse et sous réserve d'un suivi de la kaliémie et de la fonction rénale, l'amélioration du service médical rendu par la spironolactone 25mg (ALDACTONE 25mg) est majeure (de niveau I) pour les patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification de la NYHA.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas actuellement de données permettant d'établir le bénéfice d'un traitement par spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée.

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère (tel que définie par les **stades III et IV** selon la classification de la NYHA et avec une fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35%) comprend la prescription d'un diurétique de l'anse, d'un traitement comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et la digoxine dans la majorité des cas.

La prescription de certains bêta-bloquants (carvédilol, bisoprolol) peut être envisagée après stabilisation.

La spironolactone, en association à un diurétique de l'anse et un inhibiteur de l'enzyme de conversion conduit à une réduction de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire ainsi que du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Compte tenu du risque d'hyperkaliémie pouvant conduire au décès du patient, notamment dans le cadre de son association avec un diurétique de l'anse et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, **la surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale sont impératives.**

4.4. Population cible

La nouvelle indication thérapeutique d'ALDACTONE 25 mg est l'insuffisance cardiaque stade III et IV, en association avec un traitement conventionnel. Le nombre de personnes souffrant d'insuffisance cardiaque serait proche de 500 000 dont environ 30% aux stades III ou IV selon la classification NYHA.

La population cible d'ALDACTONE 25 mg dans cette nouvelle indication serait de l'ordre de 150 000 personnes. L'âge moyen est d'environ 73 ans.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

ALDACTONE 25mg, comprimé est remboursé dans l'ensemble de ses indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.2 Conditionnement

Le conditionnement est adapté à l'indication. Ce dosage à 25mg de spironolactone initialement prévu pour les enfants est adapté chez l'adulte dans cette indication.

4.5.3 Taux de remboursement

65%

4.5.4 Médicament d'exception

Sans objet dans ce cas