

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

spironolactone

**ALDACTONE 25 mg, 50 mg
et 75 mg,
SPIRONOLACTONE
PFIZER 25 mg, 50 mg et
75 mg**

comprimé sécable

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Hirsutisme
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'hirsutisme chez l'adulte, seul ou en association avec d'autres médicaments. »****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Les données disponibles ne permettent pas de définir de façon robuste la place de la spironolactone dans la prise en charge de l'hirsutisme.

Selon les recommandations de la Société française d'endocrinologie de 2020 :

Chez la femme non ménopausée ayant un hirsutisme d'origine non tumorale, la spironolactone, est :

- **dans les formes modérées** : un traitement de **2^e intention** (en association à une contraception oestroprogestative) lorsque la contraception oestro-progestative seule est jugée insuffisante ou de **3^e intention** (en association avec une contraception efficace) en cas d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la contraception oestroprogestative ;
- **dans les formes sévères et invalidantes** : un traitement de **2^e intention** (en monothérapie) après l'acétate de cyprotérone.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques chez la femme ménopausée et dans l'hirsutisme féminin d'origine tumorale, cependant, en pratique clinique courante en France :

Chez la femme ménopausée, compte tenu de la contre-indication de l'acétate de cyprotérone en raison de sa toxicité, la spironolactone est utilisée en 1^{re} intention.

Dans l'hirsutisme féminin d'origine tumorale, compte tenu de la toxicité de l'acétate de cyprotérone, la spironolactone est utilisée en **1^{re} intention chez la femme non ménopausée** en complément de la chirurgie.

Conformément au RCP et en raison du risque d'hyperkaliémie associé à la spironolactone, une surveillance biologique est recommandée, en particulier chez les patients à risque (diabète, altération de la fonction rénale, etc.). Cette surveillance repose sur la réalisation d'un ionogramme sanguin, avec un contrôle de la kaliémie, de la natrémie ainsi que de la fonction rénale, avant l'instauration du traitement puis 7 à 15 jours après son initiation. Le même schéma de surveillance (avant et après) doit être appliqué lors de toute augmentation de dose ou modification du traitement. Par ailleurs, des contrôles réguliers sont recommandés au cours du traitement d'entretien ou en cas d'événement intercurrent susceptible d'altérer l'équilibre hydro-électrolytique ou la fonction rénale.

Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– d'un besoin médical insuffisamment couvert dans l'hirsutisme, en particulier chez la femme ménopausée ainsi que dans les formes d'origine tumorale, pour lesquelles les options thérapeutiques médicamenteuses sont limitées et dont la prise en charge repose principalement sur des approches chirurgicales ;– du faible niveau de preuve des alternatives thérapeutiques, notamment de l'acétate de cyprotérone, et de la toxicité de ce dernier ; <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration de l'efficacité de la spironolactone reposant uniquement sur des études descriptives suggérant une diminution de la sévérité de l'hirsutisme d'ampleur comparable à celle observée avec l'acétate de cyprotérone seul ou associé à l'éthinylestradiol, évaluée par l'amélioration du score de Ferriman-Gallwey ;– de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (données exploratoires uniquement) or celle-ci est particulièrement altérée par l'hirsutisme, en particulier le bien-être psychologique, émotionnel et social des patients, notamment dans les formes modérées à sévères,– du risque important d'hyperkaliémie identifié, nécessitant une surveillance biologique régulière, en particulier chez les patients à risque (diabète, altération de la fonction rénale, etc.) ; <p>la Commission considère que les spécialités :</p> <ul style="list-style-type: none">– ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg (spironolactone), comprimé sécable, et– SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé sécable, <p>n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hirsutisme actuelle.</p>

Population cible

La population cible est estimée à environ 12 600 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude Sert et al. (2003)	11
3.2.2 Etude Spritzer et al. (2000)	13
3.2.3 Etude O'Brien et al. (1991)	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription : extension du périmètre de remboursement
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de l'hirsutisme, seul ou en association avec d'autres médicaments, chez l'adulte uniquement. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>spironolactone (C03DA01)</p> <p>ALDACTONE 25 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 344 663 0 4) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 372 959 8 7) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 560 976 3 0) <p>ALDACTONE 50 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 351 253 9 2) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 372 335 4 5) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 552 457 0 4) <p>ALDACTONE 75 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 351 254 5 3) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 372 960 6 9) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 326 080 7 2) <p>SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 348 505 0 9) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 396 279 7 7) <p>SPIRONOLACTONE PFIZER 50 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 346 705 2 7) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 372 967 0 0) <p>SPIRONOLACTONE PFIZER 75 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 343 180 6 1) – plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 372 968 7 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) ¹ Collectivités (article L.5123-2 du CSP) ²
Laboratoire	PFIZER HOLDING FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ALDACTONE 25 mg, comprimé sécable : 25/09/1997 – ALDACTONE 50 mg, comprimé sécable : 03/07/1989 – ALDACTONE 75 mg, comprimé sécable : 27/12/1982 – SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, comprimé sécable : 19/11/1998 – SPIRONOLACTONE PFIZER 50 mg, comprimé sécable : 02/06/1998 – SPIRONOLACTONE PFIZER 75 mg, comprimé sécable : 01/02/1996 <p>Date et teneur des principaux des rectificatifs de l'AMM :</p>

¹ Pour toutes les présentations d'ALDACTONE et de SPIRONOLACTONE à l'exception des conditionnements en boîte de 100 comprimés.

² Pour toutes les présentations :

- ALDACTONE et de SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, 50 mg et 75 mg en boîte de 30 comprimés,
- SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg en boîte de 90 comprimés,
- ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg en boîte de 100 comprimés,

	– 23/07/2024 : Extension d'indication pour le traitement de l'hirsutisme chez l'adulte (procédure nationale)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste II
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale habituelle est de 50 mg 2 fois par jour et peut être augmentée à 100 mg 2 fois par jour. Une dose de 50 mg/jour s'est également révélée être efficace. Une amélioration clinique est généralement observée dans les 6 à 12 mois de traitement et le traitement initial doit être poursuivi pendant au moins 12 mois en fonction de la réponse du patient et de la sévérité de l'hirsutisme. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ces spécialités ne sont pas prises en charge dans les autres pays européens. Il dispose d'une AMM en Australie avec une indication dans l'hirsutisme, superposable à celle de l'AMM française, depuis le 10 septembre 1990.
Autres indications de l'AMM	Ces spécialités ont également une AMM chez l'adulte et l'enfant, dans le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire, de l'hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace, dans l'hypertension artérielle essentielle, dans les états œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire et en thérapeutique adjuvante de la myasthénie. Ils sont aussi indiqués chez l'adulte seulement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hirsutisme est défini comme une croissance excessive de poils terminaux chez la femme dans des zones habituellement peu ou pas pileuses, dites androgéno-dépendantes, telles que la lèvre supérieure, le menton, la poitrine, le dos, l'abdomen ou les cuisses. Il se distingue de l'hypertrichose, qui correspond à une augmentation diffuse de la pilosité dans des zones physiologiquement pileuses et qui n'est pas liée à un déséquilibre hormonal.

L'hirsutisme constitue le plus souvent l'expression clinique d'une hyperandrogénie, liée soit à une augmentation de la production d'androgènes (d'origine ovarienne ou surrénalienne), soit à une hypersensibilité des follicules pileux aux androgènes circulants. Il touche majoritairement les femmes en âge de procréer, mais peut persister ou apparaître après la ménopause.

Sur le plan étiologique, l'hirsutisme est classiquement réparti en trois catégories :

- **hirsutisme hyperandrogénique**, qui représente la forme la plus fréquente, dominée par le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), responsable de 70 à 80 % des cas ;

- **hirsutisme non androgénique**, notamment d'origine iatrogène ou lié à certaines endocrinopathies (notamment hyperprolactinémie, syndrome de Cushing et acromégalie) ;
- **hirsutisme idiopathique**, caractérisé par des taux d'androgènes normaux et un cycle ovarien conservé, dont le diagnostic est posé par élimination. Il représente la 2^e cause la plus fréquente (5 à 15 % de tous les hirsutismes et 50 % des hirsutismes légers). Il résulterait d'une activité augmentée d'origine génétique de la 5 α -réductase qui convertit la testostérone en dihydrotestostérone au niveau cutané, d'une sensibilité plus élevée des récepteurs cutanés aux androgènes produits à un taux normal par l'organisme ou au changement de la fonction des récepteurs androgéniques.

Plus rarement, l'hirsutisme peut révéler une pathologie grave, notamment une tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétante, responsable d'une hyperandrogénie d'installation rapide.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hirsutisme se manifeste par une pilosité excessive d'intensité variable, pouvant être isolée ou associée à d'autres signes d'hyperandrogénie tels que l'acné, la séborrhée, l'alopécie androgénétique et des troubles du cycle menstruel ou de l'ovulation.

Le diagnostic de l'hirsutisme repose essentiellement sur le score de Ferriman et Gallwey³ qui évalue l'étendue de la pilosité avec une notation de 0 à 4 pour 9 parties du corps, soit un score compris entre 0 et 36. Plus la pilosité est importante, plus le score est élevé. Un score ≥ 8 permet de poser un diagnostic d'hirsutisme. Il est qualifié de léger pour un score entre 8 et 15, modéré de 16 à 25 et sévère au-delà de 25.

D'autres examens peuvent être nécessaires tels qu'un bilan hormonal par dosage sanguin ou une échographie abdominopelvienne.

Dans les formes sévères ou d'installation rapide, notamment en cas de tumeur sécrétante, l'hirsutisme peut s'intégrer dans un tableau de virilisation associant une modification de la voix, une hypertrophie clitoridienne, une augmentation de la masse musculaire et une atrophie mammaire.

L'évolution de l'hirsutisme est le plus souvent chronique et progressive en l'absence de prise en charge adaptée. Chez certaines patientes, notamment en cas de SOPK, les symptômes peuvent persister après la ménopause.

L'hirsutisme est associé à un retentissement psychologique et social important, avec une altération de l'image corporelle, une diminution de l'estime de soi et un impact négatif sur la qualité de vie. Le recours répété aux méthodes cosmétiques d'épilation contribue à la charge de la maladie.

Dans certaines étiologies, en particulier le SOPK, l'hirsutisme s'inscrit dans un contexte plus large incluant des troubles de la fertilité et des anomalies métaboliques, renforçant le retentissement global de l'affection.

Épidémiologie

La prévalence de l'hirsutisme varie de 4 à 11 %⁴ des femmes dans la population générale selon les estimations.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de l'hirsutisme repose sur une approche globale associant des traitements médicamenteux visant à réduire l'action des androgènes, des mesures cosmétiques d'épilation et, le cas

³ Rosenfield R.L. Hirsutism Clinical Practice. N Engl J Med 2005; 353:2578-2588

⁴ Pilosité excessive chez les femmes. Différencier hypertrichose et hirsutisme. Rev Prescrire 2006 ; 26 (269):116-122.

échéant, des mesures hygiéno-diététiques. Les effets des traitements médicamenteux sont retardés, avec un délai d'au moins six mois avant l'obtention d'une diminution de la densité et de la vitesse de repousse des poils. À l'arrêt du traitement, une reprise de la pilosité est fréquemment observée, sans effet rebond.

Les stratégies thérapeutiques diffèrent selon le statut ménopausique, la sévérité de l'hirsutisme et son étiologie.

Femmes non ménopausées avec un hirsutisme d'origine non tumorale

Concernant les femmes non ménopausées avec un hirsutisme d'origine non tumorale, il existe des recommandations françaises de la Société française d'endocrinologie (SFE) datant de 2020⁵.

- **En cas d'hirsutisme modéré et/ou d'acné de la femme non-ménopausée :**
 - la contraception oestro-progestative (COP) est le traitement de première intention ;
 - en l'absence d'efficacité jugée suffisante, la COP associée à la spironolactone est le traitement de deuxième intention ;
 - la spironolactone seule, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de troisième intention en cas d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la COP.
- **En cas d'hirsutisme sévère et invalidant de la femme non ménopausée :**
 - l'acétate de cyprotérone (ACP), associé à un oestrogène, est le traitement de première intention ;
 - en cas d'effets secondaires, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité du traitement de 1^{re} intention, la spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention ;
 - il est conseillé d'utiliser des mesures cosmétiques complémentaires : les traitements permettant une épilation prolongée peuvent être proposés en association aux traitements anti-androgènes : électrolyse ou photoépilation ;
 - pour tous les traitements pharmacologiques de l'hirsutisme, il est suggéré un essai d'au moins 6 mois avant de réaliser un changement de dose ou un changement de médicament.

Femmes ménopausées avec un hirsutisme d'origine non tumorale

À ce jour, il n'existe pas de recommandations françaises concernant la prise en charge de l'hirsutisme chez les femmes ménopausées. Les options thérapeutiques sont limitées, et la prise en charge repose essentiellement sur des approches chirurgicales, notamment l'annexectomie.

L'utilisation de traitements hormonaux, en particulier l'acétate de cyprotérone, est contre-indiquée dans cette population en raison d'un risque accru de méningiome, qui augmente avec l'âge, et d'un surrisque de cancer du sein lié aux traitements oestro-progestatifs en post-ménopause.

⁵ https://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/Hyperandrogenie%202020/reco%20sfe%20traitement%20hyperandrogenie%20mai%202020.pdf

Hirsutisme féminin d'origine tumorale

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de l'hirsutisme d'origine tumorale. La prise en charge repose principalement sur un traitement chirurgical de la cause.

En cas de tumeur surrénalienne sécrétante, une surrénalectomie est indiquée. En cas de tumeur ovarienne, notamment chez la femme ménopausée où l'hyperthécose constitue une cause fréquente d'hyperandrogénie sévère avec virilisation, une ovariectomie bilatérale est réalisée, sans alternative médicamenteuse antiandrogénique validée.

En pratique, la spironolactone est utilisée en 1^{re} intention chez la femme non ménopausée en complément de la chirurgie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements listés dans le Tableau 1 sont considérés comme des CCP dans le traitement de l'hirsutisme seulement pour les femmes non ménopausées avec un hirsutisme d'origine non tumorale.

Dans les autres situations cliniques de l'AMM, ils ne sont pas considérés pas comme des CCP.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de l'hirsutisme.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
ANDROCUR (acétate de cypro- téronne) <i>Et ses génériques</i> Bayer Healthcare	Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.	07/10/2020 (renouvellement d'inscription)	MODÉRÉ chez les femmes non ménopausées. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes ménopausées.	Sans objet.
DIANE-35 (acétate de cypro- téronne 2 mg / ethynylestradiol 35µ) <i>Et ses génériques</i> Bayer Healthcare	Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.	Non évalué par la CT à ce jour.	NA	NA

→ Traitements non-médicamenteux

- chez les femmes non ménopausées

Dans ses recommandations de mai 2020, la SFE conseille pour les femmes non ménopausées ayant un hirsutisme majeur invalidant et en complément des traitements médicamenteux, la réalisation de mesures cosmétiques telles que l'électrolyse ou la photoépilation, qui sont remboursés dans « l'hirsutisme confirmé et documenté ».

- chez les femmes ménopausées

La réalisation de mesures cosmétiques telles que l'électrolyse ou la photo-épilation peuvent être réalisées et sont en partie remboursés dans « l'hirsutisme confirmé et documenté ». Des solutions chirurgicales, tels que l'annexectomie peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les hirsutismes d'origine non tumorale :

- chez les femmes non ménopausées, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert par les contraceptifs oestroprogestatifs, l'acétate de cyprotérone (uniquement dans les formes sévères et invalidantes) en association à l'éthinylestradiol et par les mesures cosmétiques d'épilation (électrolyse et photoépilation) ; il persiste un besoin médical de disposer de médicaments efficaces avec un meilleur profil de tolérance afin d'améliorer la qualité de vie de ces patientes ;
- chez les femmes ménopausées, le besoin médical est partiellement couvert par la chirurgie (annexectomie) et les mesures cosmétiques d'épilation (électrolyse et photoépilation remboursables) ; il persiste un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés afin d'améliorer la qualité de vie de ces patientes.

Dans les hirsutismes d'origine tumorale, le besoin est actuellement couvert par le traitement chirurgical de la tumeur en cause (surrénalectomie ou ovariectomie bilatérale).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ALDACTONE (spironolactone), comprimé sécable, repose sur **4 études publiées** réalisées entre 1991 et 2003 :

- une étude descriptive de **Sert et al. (2003)**, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association acétate de cyprotérone/éthinylestradiol, de l'acétate de cyprotérone seule et de la spironolactone seule chez 79 patientes pré-ménopausées atteintes d'hirsutisme idiopathique ;
- une étude descriptive de **Spritzer et al. (2000)**, ayant évalué l'efficacité de la spironolactone et de l'association acétate de cyprotérone/éthinylestradiol chez des patientes atteintes d'hirsutisme idiopathique ou secondaire à SOPK ;
- une étude descriptive d'**Obrien et al. (1991)**, ayant évalué l'efficacité de l'acétate de cyprotérone et de la spironolactone sur la croissance des poils et sur les niveaux d'androgènes chez des patientes atteintes d'hirsutisme idiopathique ou secondaire à SOPK ;
- une étude rétrospective de **Broux et al. (2019)**, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone chez 37 patientes ayant un hirsutisme associé à une acné sévère ou une alopécie.

Compte tenu de la nature rétrospective de l'étude Broux et al. (2019), les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans le présent avis.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau ayant pour objectif de comparer l'efficacité des traitements disponibles pour la prise en charge de l'hirsutisme de la femme adultes (antiandrogènes, sensibilisateurs à l'insuline et contraceptifs oestro-progestatifs). Toutefois compte tenu des résultats reposant majoritairement sur des études de faibles qualités méthodologiques, avec un risque de biais élevé et une hétérogénéité importante, limitant la robustesse des comparaisons indirectes, les résultats ne seront pas décrits dans le présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude Sert et al. (2003)⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, randomisée, en double aveugle, monocentrique (1 centre en Turquie), réalisée chez 79 patientes pré-ménopausées atteintes d'hirsutisme (score de Ferriman Gallwey supérieur à 8). L'objectif était d'évaluer l'efficacité de 3 traitements anti-androgéniques sur la diminution du degré d'hirsutisme et sur le taux d'hormones androgènes.

Les patientes ont été incluses dans trois groupes en fonction de leur ordre d'arrivée, pour recevoir par voie orale pendant 12 mois, l'un des traitements anti-androgéniques suivants :

- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol** (pour les patientes incluses lors du 1^{er} mois) : DIANE 35 (acétate de cyprotérone/éthynylestradiol), 1 comprimé une fois par jour entre les jours 1 à 21 du cycle menstruel et 50 mg d'acétate de cyprotérone, 1 fois par jour durant les 10 premiers jours du cycle.
- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol + spironolactone** (pour les patientes incluses lors du 2^e mois) : DIANE 35 (acétate de cyprotérone/éthynylestradiol), 1 comprimé une fois par jour entre les jours 1 à 21 du cycle menstruel et 100 mg de spironolactone par jour durant tout le cycle de 28 jours,
- **spironolactone** (pour les patientes incluses lors de 3^e mois) : 100 mg de spironolactone par jour durant le cycle de 28 jours,

L'étude prévoyait l'analyse en ITT⁷ de plusieurs critères de jugement, à 6 et 12 mois de traitement, dont notamment :

- la diminution de la sévérité de l'hirsutisme, évalué par une amélioration du score de Ferriman Gallwey,
- la mesure des taux d'hormones androgènes (testostérone, DHEA, FSH et LH) et,
- la diminution de la fréquence de recours à une méthode d'épilation.

Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter (ITT).

Aucune comparaison statistique entre les trois groupes n'ayant prévue au protocole, il s'agit de données descriptives.

Un total de 79 patientes a été randomisée, dont 32 patientes dans le groupe 1, 25 patientes dans le groupe 2 et 22 patientes dans le groupe 3.

Les principales caractéristiques des patientes étaient comparables entre les groupes de traitement (âge, score de Ferriman-Gallwey et fréquence par mois de rasage ou épilation à la cire chaude). L'âge moyen des patientes était de 23,6 ± 5,3 ans dans le groupe 1, de 21,9 ± 4,7 ans dans le groupe 2 et de 24,3 ± 7,0 dans le groupe 3.

Les résultats sur le score de Ferriman Gallwey à l'inclusion, 6 mois et 12 mois sont présentés dans le Tableau 2.

⁶ Sert M. Comparison of the Efficiency of Anti-Androgenic Regimens Consisting of Spironolactone, Diane 35, and Cyproterone Acetate in Hirsutism. Acta Medica Okayama. 2003;57:73-6

⁷ ITT (intention de traiter) = ensemble de la population de patientes randomisées.

Tableau 2 : Score de Ferriman Gallwey à l'inclusion, 6 mois et 12 mois (ITT)

	acétate de cyprotérone/ éthynylestradiol	acétate de cyprotérone/ éthynylestradiol + spiro- nolactone	spironolactone
Inclusion (ET)	11,7 (3,2)	12,5 (3,1)	12,3 (4,1)
6 mois (ET)	9,6 (2,9)	10,7 (2,5)	10,5 (2,8)
12 mois (ET)	8,7 (2,1)	9,5 (2,7)	9,3 (3,1)

ET = écart type

Les résultats sur les taux d'androgènes à l'inclusion, 6 mois et 12 mois sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats sur les taux d'androgènes à l'inclusion, 6 mois et 12 mois (ITT)

	acétate de cyprotérone/ éthynylestradiol	acétate de cyprotérone/ éthynylestradiol + spiro- nolactone	spironolactone
Testostérone (ng/ml)			
Inclusion (ET)	1,05 (0,67)	0,94 (0,77)	0,94 (0,54)
6 mois (ET)	0,52 (0,28)	0,985 (0,96)	0,86 (0,74)
12 mois (ET)	0,77 (0,39)	1,09 (0,84)	0,74 (0,43)
LH (IU/L)			
Inclusion (ET)	10,41 (9,0)	9,15 (7,9)	8,15 (5,9)
6 mois (ET)	5,94 (5,6)	6,71 (7,0)	12,6 (8,15)
12 mois (ET)	4,23 (3,27)	4,92 (3,5)	7,21 (6,5)
FSH (IU/L)			
Inclusion (ET)	6,53 (4,5)	4,73 (3,2)	6,21 (4,3)
6 mois (ET)	4,21 (3,7)	5,22 (3,4)	6,36 (3,2)
12 mois (ET)	5,54 (5,9)	6,48 (5,2)	5,28 (3,4)
DHEAS (mg/dl)			
Inclusion (ET)	274,80 (95,6)	308,59 (129,8)	273,58 (162,4)
6 mois (ET)	282,66 (111,2)	278,88 (159,8)	219,73 (95,6)
12 mois (ET)	250,71 (79,3)	348,26 (125,4)	238,27 (68,1)

Les résultats observés sur la fréquence de séances de rasage ou d'épilation ont été les suivants :

- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol** : 5,9 (\pm 0,9) séances à l'inclusion puis 3,3 séances (\pm 0,7) à 6 mois de traitement et 2,4 séances (\pm 0,5) à 12 mois de traitement,
- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol + spironolactone** : 5,5 (\pm 1,0) séances à l'inclusion puis 3,2 séances (\pm 0,6) à 6 mois de traitement et 2,4 séances (\pm 0,5) à 12 mois de traitement,
- **spironolactone** : 5,6 (\pm 1,1) séances à l'inclusion puis 3,4 séances (\pm 0,7) à 6 mois de traitement et 2,6 séances (\pm 0,6) à 12 mois de traitement,

3.2.2 Etude Spritzer et al. (2000)⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, monocentrique (1 centre au Brésil), réalisée chez 44 femmes atteintes d'hirsutisme idiopathique ou du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet de suppression androgénique de la spironolactone et de l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

Le caractère ouvert ou en aveugle de l'étude n'est pas précisé dans l'article.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir par voie orale pendant 12 mois, soit :

- **spironolactone** : 200 mg/jour durant 20 jours par mois (à partir du 5^e jour du cycle),
- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol** : acétate de cyprotérone 50 mg/jour 20 jours par mois (à partir du 5^e jour du cycle) et éthynylestradiol 35 µg/jour les 10 derniers jours de prise d'acétate de cyprotérone.

L'étude prévoyait l'analyse en ITT de 2 critères de jugement :

- sévérité de l'hirsutisme, évaluée par le score de Ferriman Gallwey tous les 3 mois,
- taux sériques des hormones androgènes (testostérone, androstènedione et LH) tous les 6 mois.

Les résultats de cette étude sont exploratoires dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour estimer l'échantillon nécessaire pour démontrer une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement.

Un total de 44 patientes a été randomisé, dont 21 patientes dans le groupe spironolactone (dont 10 SOPK) et 23 patientes dans le groupe acétate de cyprotérone (dont 9 SOPK).

Les principales caractéristiques des patientes ont été données en fonction de l'origine de l'hirsutisme et non en fonction du groupe de traitement. Certaines patientes ont été incluses alors qu'elles n'avaient pas d'hirsutisme. L'âge moyen des patientes étaient de 22 ± 9 ans dans le groupe hirsutisme lié au SOPK ($n = 19$), 25 ± 8 ans dans le groupe avec hirsutisme idiopathique ($n = 25$) et de 28 ± 8 ans dans le groupe sans hirsutisme ($n = 13$).

Les résultats sur la sévérité de l'hirsutisme, évalué par le score de Ferriman Gallwey, n'ont pas été fournis pour la totalité des groupes de traitement mais pour les sous-groupes de patients en fonction de l'étiologie de l'hirsutisme.

Dans les sous-groupes de patientes ayant un hirsutisme idiopathique :

- **spironolactone** : le score FG est passé de 21 ± 2 à l'inclusion à 14 ± 2 après 12 mois de traitement,
- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol** : le score FG est passé de 23 ± 2 à l'inclusion à 13 ± 2 après 12 mois de traitement,

Dans les groupes de patientes ayant un SOPK :

- **spironolactone** : le score FG est passé de 22 ± 2 à l'inclusion à 16 ± 1 après 12 mois de traitement,
- **acétate de cyprotérone/éthynylestradiol** : le score FG est passé de 21 ± 1 à l'inclusion à 12 ± 1 après 12 mois de traitement.

⁸ Spritzer PM. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. Clinical Endocrinology 2000;52:587-94.

3.2.3 Etude O'Brien et al. (1991)⁹

Il s'agit d'une étude prospective descriptive, randomisée, monocentrique (1 centre en Australie), réalisée chez 50 patientes ayant un hirsutisme idiopathique ou lié à un SOPK. L'objectif de l'étude était de comparer les effets de l'acétate de cyprotérone et de la spironolactone sur la croissance des poils et les niveaux d'androgènes.

Il n'est pas précisé dans l'article le caractère ouvert ou en aveugle de l'étude. La randomisation a été stratifiée selon la présence d'un SOPK ou non.

Les patientes ont été randomisées (ratio 1 :1) pour recevoir par voie orale durant une période de 6 mois, soit :

- **acétate de cyprotérone** : 100 mg/jour du 5^e au 14^e jour du cycle et de l'éthinylestradiol 35 µg/jour du 5^e au 25^e jour de chaque cycle.
- **spironolactone** : 100 mg/jour.

Deux patientes du groupe spironolactone ont arrêté l'étude avant de recevoir le traitement. Deux autres patientes de ce groupe et 1 patiente recevant l'acétate de cyprotérone ont arrêté prématurément l'étude en raison d'événements indésirables.

L'étude prévoyait l'analyse en ITT de 3 critères de jugement (sans contrôle de risque alpha), dont notamment :

- le degré d'hirsutisme, évalué par la mesure du diamètre des tiges de poils avec dix poils arrachés de la zone faciale après 6 mois de traitement.
- la mesure des niveaux de testostérone plasmatique, d'androstènedione, de DHEA-S et de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG),
- la fréquence des mesures cosmétiques après 6 mois de traitement,

Aucune comparaison statistique entre les groupes n'était prévue au protocole.

Un total de 50 patientes a été randomisé, dont 27 patientes dans le groupe 1 et 23 patientes dans le groupe 2. Les patientes étaient âgées de 32 ± 1 ans en moyenne, 8 patientes avaient un SOPK (4 dans chaque groupe) et 42 avaient un hirsutisme idiopathique.

La diminution du diamètre total des poils à 6 mois, a été de 16,8 % dans le groupe acétate de cyprotérone/éthinylestradiol et de 17,1 % dans le groupe spironolactone.

La fréquence moyenne des mesures cosmétiques après 6 mois de traitement, a été réduite de 45 % dans le groupe acétate de cyprotérone/éthinylestradiol et de 38 % dans le groupe spironolactone.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de façon exploratoire dans une étude observationnelle et monocentrique à l'aide de 2 questionnaires : le score DLQI et l'échelle visuelle analogique (EVA) pour évaluer l'impact de l'hirsutisme sur le moral et la vie socio-affective des patientes. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

⁹ O'Brien RC. Comparison of Sequential Cyproterone Acetate/Estrogen Vs Spironolactone/Oral Contraceptive in Hirsutism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1991;72(5).

3.3 Profil de tolérance

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques et après commercialisation ont été :

- Très fréquent ($\geq 1/10$) : hyperkaliémie ;
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : nausées, malaise, état confusionnel, spasmes musculaires, vertiges, prurit, éruption cutanée, insuffisance rénale aiguë, gynécomastie et douleurs mammaires (hommes) ;
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : tumeur bénigne du sein (homme), fonction hépatique anormale, déséquilibre électrolytique, urticaire, troubles de la menstruation, douleurs mammaires (femmes) ;
- Indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles) : agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, troubles gastro-intestinaux, fatigue, hépatite, hyponatrémie, trouble de la libido, maux de tête, somnolence, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), Nécrolyse épidermique toxique (TEN), réaction cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pemphigoïde, alopecie, hypertrichose, dysfonctionnement érectile, hypotension.

De précautions d'emploi ont été intégrées au RCP concernant :

- **hyperkaliémie** : le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après et de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.
- **troubles du cycle menstruel** : chez les patientes ayant des troubles du cycle menstruel, une contraception orale peut être ajoutée au traitement par spironolactone ou la dose peut être réduite afin de limiter ou d'arrêter les saignements afin d'obtenir des cycles menstruels réguliers.
- **anomalies électrolytiques et métaboliques** : une surveillance périodique des électrolytes sériques, l'acide urique et la glycémie doit être mise en place ou est à conseiller.

Se référer au RCP pour plus de détails.

Pharmacovigilance

La spironolactone, est commercialisée depuis le 8 décembre 1959 au Canada et désormais dans plus de 70 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à la spironolactone au 23 mai 2024 était d'environ 17 091 550 PA.

Les principaux risques importants et informations manquantes concernant la spironolactone au début de la période couverte par ce PSUR (09 mars 2021 au 08 mars 2024) sont résumés dans le tableau ci-après :

Risques importants identifiés	- Hyperkaliémie
Risques importants potentiels	- Acidose métabolique hyperchlorémique chez les patients atteints de cirrhose hépatique décompensée
Informations manquantes	- Données limitées sur la grossesse et l'allaitement

Sur la période couverte par ce PSUR¹⁰, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

¹⁰ Periodic Safety Update Report

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

ALDACTONE (spironolactone) est présenté sous forme de comprimé sécable à prise orale biquotidienne.

La dose initiale recommandée par le RCP est de 50 mg, deux fois par jour, et peut être augmentée à 100 mg, deux fois par jour. Le RCP précise également qu'une dose de 50 mg/jour peut être envisagée. En raison de son action anti-androgène, il est recommandé d'associer de manière systématique une contraception efficace.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, il n'y a pas d'études en cours de développement dans l'indication évaluée ou dans d'autres indications.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite le remboursement d'ALDACTONE (spironolactone) et de son générique SPIRONOLACTONE PFIZER, en comprimé sécable, dosé à 25 mg, 50 mg et 75 mg, dans le traitement de l'hirsutisme chez l'adulte, seul ou en association avec d'autres médicaments.

L'AMM de ces spécialités a été étendue au traitement de l'hirsutisme, le 23/07/2024, sur la base de données issues de la littérature. Jusqu'à cette date, la spironolactone était utilisée hors-AMM dans l'hirsutisme féminin mais cette utilisation est recommandée depuis 2020 par la SFE.

La SFE préconise l'utilisation de la spironolactone chez les femmes non ménopausées avec une forme modérée d'hirsutisme lorsque l'origine de l'atteinte est non tumorale, en 2^e intention (en association à contraception oestro-progestative) ou en 3^e intention (en association avec une contraception efficace). Elle est également recommandée dans l'hirsutisme sévère invalidant de la femme non-ménopausée en 2^e intention (spironolactone seule) après l'acétate de cyprotérone.

Des mesures cosmétiques complémentaires, telles que l'électrolyse ou la photo-épilation, peuvent être utilisées en association au traitement médicamenteux (en partie remboursables).

Concernant les femmes ménopausées et les femmes atteintes d'hirsutisme d'origine tumorale, il n'existe pas de recommandations spécifiques à ce jour concernant l'utilisation de la spironolactone et la prise en charge repose essentiellement sur des techniques chirurgicales.

L'AMM a été octroyée par l'ANSM, dans le traitement de l'hirsutisme de l'adulte, seule ou en association avec d'autres médicaments, sans restriction par rapport au statut ménopausique ou tumoral.

Trois études descriptives réalisées entre 1991 et 2003 ont été publiées.

L'étude de **Sert et al. (2003)** a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol, de l'acétate de cyprotérone seule et de la spironolactone seule chez 79 patientes pré-ménopausées atteintes d'hirsutisme idiopathique. Les résultats dans le groupe spironolactone suggèrent une légère diminution du score FG à 6 mois (score FG de $10,3 \pm 2,8$) et 12 mois ($9,3 \pm 3,1$) de traitement par rapport à l'inclusion ($12,3 \pm 4,1$) et une diminution de la fréquence de séances de rasage

ou d'épilation, de façon comparable aux résultats observés dans le groupe acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

L'étude de **Spritzer et al. (2000)** a évalué l'efficacité de la spironolactone et de l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol chez des patientes atteintes d'hirsutisme idiopathique ou secondaire à SOPK. Les résultats dans le groupe spironolactone suggèrent une diminution de la sévérité de l'hirsutisme dans le sous-groupe de patientes ayant un hirsutisme idiopathique, avec un score FG passé de 21 ± 2 à l'inclusion à 14 ± 2 après 12 mois de traitement, et dans le sous-groupe de patientes ayant un SOPK, avec un score FG passé de 22 ± 2 à l'inclusion à 16 ± 1 après 12 mois de traitement. Les résultats dans le groupe spironolactone ont été comparables aux résultats observés dans le groupe acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

L'étude d'**O'Brien et al. (1991)** a évalué l'efficacité de l'acétate de cyprotérone et de la spironolactone sur la croissance des poils et sur les niveaux d'androgènes chez des patientes atteintes d'hirsutisme idiopathique ou secondaire à un SOPK. Les résultats dans le groupe spironolactone suggèrent une diminution de 17,1 % du diamètre total des poils à 6 mois et sur la fréquence des mesures cosmétiques après 6 mois de traitement, de façon comparable aux résultats observés dans le groupe acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

Les autres études fournies par le laboratoire n'ont pas été retenues et n'ont pas été détaillées dans cet avis en raison de la nature rétrospective ou observationnelle ne permettant pas de tirer de conclusion robuste sur l'efficacité du traitement :

- une étude rétrospective (Broux et al. 2019) ayant étudié la spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone,
- une étude observationnelle (Lefoulon et al. 2021) ayant étudié la qualité de vie des patients.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau à effets aléatoires ayant pour objectifs de comparer l'efficacité des traitements disponibles pour la prise en charge de l'hirsutisme de la femme adulte (antiandrogènes, sensibilisateurs à l'insuline et contraceptifs oestro-progestatifs). Toutefois, compte tenu des résultats reposant majoritairement sur des études de faible qualité méthodologique, avec un risque de biais élevé et une hétérogénéité importante, limitant la robustesse des comparaisons indirectes, les résultats n'ont pas été décrits dans le présent avis.

Les 3 études comparatives présentées ci-dessus, bien que prospectives et randomisées, comportent des faiblesses méthodologiques. En effet, il s'agit d'études monocentriques qui portent sur de faibles effectifs et aucune comparaison statistique avec l'acétate de cyprotérone ± éthynylestradiol n'a été prévue au protocole de ces études. Par conséquent, ces résultats sont considérés comme exploratoires et doivent être interprétés avec précaution.

L'utilisation du score de Ferriman-Gallwey comme critère principal introduit une subjectivité importante liée à l'évaluation visuelle par l'investigateur. En l'absence de centralisation ou d'évaluation indépendante en aveugle, la variabilité inter-opérateur peut affecter la robustesse de l'estimation de l'effet traitement et compliquer l'interprétation clinique des différences observées.

Les 3 études présentées n'ont pas inclus de patientes atteintes d'hirsutisme d'origine tumorale bien que l'AMM ait été accordée dans l'hirsutisme sans restriction ou distinction du statut ménopausique ou de l'étiologie de l'atteinte.

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires dans une étude observationnelle et monocentrique à l'aide 2 questionnaires : le score DLQI et l'échelle visuelle analogique (EVA) pour évaluer l'impact de l'hirsutisme sur le moral et la vie socio-affective des patientes. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Ceci est regrettable compte tenu du fort retentissement sur la qualité de vie, causé par l'hirsutisme, en particulier sur le bien être psychologique, émotionnel et social des patients, notamment dans les formes modérées à sévères.

Les données de tolérance des études présentées et les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance par rapport à celui connu dans les autres indications de l'AMM, marqué principalement par une hyperkaliémie, des nausées, des spasmes musculaires, des vertiges, un prurit, une éruption cutanée et une insuffisance rénale aigue.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites concernant la transposabilité des résultats, notamment en l'absence de données comparatives robustes, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire d'ALDACTONE (spironolactone) sur la morbidité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les données disponibles ne permettent pas de définir de façon robuste la place de la spironolactone dans la prise en charge de l'hirsutisme.

Selon les recommandations de la Société française d'endocrinologie de 2020 :

Chez la femme non ménopausée ayant un hirsutisme d'origine non tumorale, la spironolactone, est :

- **dans les formes modérées** : un traitement de **2e intention** (en association à une contraception oestroprogestative) lorsque la contraception oestro-progestative seule est jugée insuffisante ou de **3e intention** (en association avec une contraception efficace) en cas d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la contraception oestroprogestative ;
- **dans les formes sévères et invalidantes** : un traitement de **2e intention** (en monothérapie) après l'acétate de cyprotérone.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques chez la femme ménopausée et dans l'hirsutisme féminin d'origine tumorale, cependant, en pratique clinique courante en France :

Chez la femme ménopausée, compte tenu de la contre-indication de l'acétate de cyprotérone en raison de sa toxicité, la spironolactone est utilisée en 1^{re} intention.

Dans l'hirsutisme féminin d'origine tumorale, compte tenu de la toxicité de l'acétate de cyprotérone, la spironolactone est utilisée en **1re intention chez la femme non ménopausée** en complément de la chirurgie.

Conformément au RCP et en raison du risque d'hyperkaliémie associé à la spironolactone, une surveillance biologique est recommandée, en particulier chez les patients à risque (diabète, altération de la fonction rénale, etc.). Cette surveillance repose sur la réalisation d'un ionogramme sanguin, avec un contrôle de la kaliémie, de la natrémie ainsi que de la fonction rénale, avant l'instauration du traitement puis 7 à 15 jours après son initiation. Le même schéma de surveillance (avant et après) doit être appliqué lors de toute augmentation de dose ou modification du traitement. Par ailleurs, des contrôles réguliers sont recommandés au cours du traitement d'entretien ou en cas d'événement intercurrent susceptible d'altérer l'équilibre hydro-électrolytique ou la fonction rénale.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hirsutisme est une affection chronique définie comme une croissance excessive de poils terminaux chez la femme dans des zones habituellement peu ou pas pileuses. Il peut se traduire par un fort retentissement sur la qualité de vie, en particulier sur le bien-être psychologique, émotionnel et social des patients, notamment dans les formes modérées à sévères.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu d'un faible niveau de preuve (données descriptives).
- **Chez la femme non ménopausée ayant un hirsutisme d'origine non tumorale**, il s'agit :
 - **dans les formes modérées**, d'un traitement de **2^e intention** (en association à contraception oestroprogestative) lorsque la contraception oestro-progestative seule est jugée insuffisante ou de **3^e intention** (en association avec une contraception efficace) en cas d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la contraception oestroprogestative ;
 - **dans les formes sévères et invalidantes**, il s'agit d'un traitement de **2^e intention** (en monothérapie) après l'acétate de cyprotérone.

Chez la femme ménopausée, compte tenu de la contre-indication de l'acétate de cyprotérone en raison de sa toxicité, il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention.

Dans l'hirsutisme féminin d'origine tumoral, compte tenu de la toxicité de l'acétate de cyprotérone, il s'agit d'un traitement de **1^{re} intention chez la femme non ménopausée** en complément de la chirurgie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité relative de l'hirsutisme mais de l'impact important sur la qualité de vie dans ses formes modérées à sévères,
- de la forte prévalence de l'affection (varie de 4 à 11 % selon les populations étudiées et les critères utilisés),
- du besoin médical partiellement couvert dans les hirsutismes d'origine non tumorale chez la femme ménopausée ou non ménopausée et couvert dans l'hirsutisme d'origine tumoral par la chirurgie,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport aux alternatives disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie des patientes,

Les spécialités ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg (spironolactone), comprimé sécable, et SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé sécable, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités :

- ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg (spironolactone), comprimé sécable, et
- SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé sécable,

est faible dans l'indication de l'AMM.

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

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un besoin médical insuffisamment couvert dans l'hirsutisme, en particulier chez la femme ménopausée ainsi que dans les formes d'origine tumorale, pour lesquelles les options thérapeutiques médicamenteuses sont limitées et dont la prise en charge repose principalement sur des approches chirurgicales ;
- du faible niveau de preuve des alternatives thérapeutiques, notamment de l'acétate de cyprotérone, et de la toxicité de ce dernier ;

Mais :

- de la démonstration de l'efficacité de la spironolactone reposant uniquement sur des études descriptives suggérant une diminution de la sévérité de l'hirsutisme d'ampleur comparable à celle observée avec l'acétate de cyprotérone seul ou associé à l'éthinylestradiol, évaluée par l'amélioration du score de Ferriman-Gallwey ;
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (données exploratoires uniquement) or celle-ci est particulièrement altérée par l'hirsutisme, en particulier le bien-être psychologique, émotionnel et social des patients, notamment dans les formes modérées à sévères ;
- du risque important d'hyperkaliémie identifié, nécessitant une surveillance biologique régulière, en particulier chez les patients à risque (diabète, altération de la fonction rénale, etc.) ;

la Commission considère que les spécialités :

- ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg (spironolactone), comprimé sécable, et
- SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé sécable,

n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hirsutisme actuelle.

5.5 Population cible

La population cible d'ALDACTONE (spironolactone) et SPIRONOLACTONE PFIZER (spironolactone) correspond aux femmes ayant un hirsutisme.

L'hirsutisme touche entre 4 % et 11 % des femmes, dans la population générale.⁴

Par conséquent, d'après les données de l'INSEE, en France, l'hirsutisme concerne de 227 535 à 625 721 femmes.

Cependant, l'ensemble des femmes atteintes d'hirsutisme ne consultent pas systématiquement pour cette indication et n'ont pas systématiquement recours à un traitement médicamenteux.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer précisément la population cible n'a été retrouvée. Les dernières informations disponibles proviennent de l'avis d'ANDROCUR¹¹, dernier médicament évalué à date dans une indication similaire, bien qu'une population légèrement supérieure soit envisagée pour ALDACTONE (spironolactone) du fait d'une indication plus large.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans l'hirsutisme est stable, le nombre de patientes avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie. Cette population rejointe est estimée à partir du nombre de patientes ayant bénéficié en 2019, d'un remboursement d'au moins l'un des actes avec le code CCAM suivant :

- QZNP027 (Séance d'épilation cutanée électrique),
- QZNP029 (Séance d'épilation cutanée sur moins de 50 cm², avec laser ou avec lampe flash),
- QZNP028 (Séance d'épilation cutanée sur 50 cm² à 150 cm², avec laser ou avec lampe flash),
- QZNP030 (Séance d'épilation cutanée sur plus de 150 cm², avec laser ou avec lampe flash).

Ces actes sont remboursés dans les indications : hypertrichose pathologique, hirsutisme confirmé et documenté, transsexuel. Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIRS de 2019, ce nombre de patients a été de 12 576.

La population cible est estimée à environ 12 600 patientes.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

¹¹ Avis de la CT d'ANDROCUR - 7 octobre 2020