

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

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 EXPLOITANT

DCI	éplérénone
Code ATC (2013)	C03DA01 (antagoniste de l'adostérone)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent »

SMR	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 EPHESUS, - de l'absence de données comparatives versus 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 2011 et 2012), - des effets indésirables plus fréquemment observés en vie réelle avec l'éplérénone (notamment hyperkaliémies), <p>la Commission considère qu'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, 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).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des résultats de l'étude EPHESUS, l'éplérénone peut être proposée 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 5 janvier 2005 Un PGR a été associé à l'extension d'indication (patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA II) obtenue en 2012 ; 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).

En date du 18 septembre 2013, la Commission de la transparence a examiné la demande d'extension d'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 et a conclu à :

- SMR important,
- ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge comprenant la spironolactone (ALDACTONE et génériques).

A l'issue de cet examen, la Commission de la transparence a souhaité, compte-tenu des résultats de l'étude post-inscription PERGAME et des nouvelles recommandations de prises en charge des patients avec insuffisance cardiaque, réévaluer INSPRA dans son indication initiale ; cette réévaluation est l'objet du présent avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 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 du RCP). Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Des dysfonctions myocardiques surviennent fréquemment en post-IDM pendant les phases aiguës et subaiguës. Une amélioration rapide de la fonction ventriculaire est généralement observée après revascularisation précoce de l'artère responsable de l'IDM par PCI ou thrombolyse.

Cependant, en cas de lésion transmurale et/ou d'obstruction microvasculaire, l'IDM peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque aggravant ainsi le pronostic vital ou fonctionnel du patient, l'insuffisance cardiaque représentant un facteur de risque important de mortalité.

La prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque stable après un infarctus du myocarde récent associe, dans la majorité des cas, la prescription de :

- un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (avec comme alternative les ARA II), un dérivé nitré en cas d'élévation de la pression artérielle, et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes si la FEVG \leq 40% pour les patients avec IDM ST+ et insuffisance cardiaque de classe II :
- un diurétique de l'anse, un dérivé nitré en l'absence d'hypotension, et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde si la FEVG \leq 40% pour les patients avec IDM ST+ et insuffisance cardiaque de classe III.
- un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (avec comme alternative les ARA II), et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde en cas de dysfonction de la fonction ventriculaire et d'insuffisance cardiaque, pour les patients avec IDM ST- .

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

¹ Hamm, C.W., et al., ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054.

² Steg, P.G., et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology). Eur Heart J 2012; 33: 2569-619.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments ayant l'AMM ou recommandés, en association aux traitements standards (bêtabloquants IEC ou ARA II +/-, dérivés nitrés...) dans la prise en charge des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent :

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

*classe pharmaco-thérapeutique

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

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec IDM ST+ sont également recommandés :

- L'oxygénothérapie afin de maintenir la saturation,
- La revascularisation myocardique.

Chez les patients avec IDM ST- sont également recommandés :

- La revascularisation coronaire,
- La resynchronisation cardiaque et/ou les défibrillateurs de cardioversion implantables, chez certains patients.

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne		
Australie		
Autriche		
Canada		
Chypre		
Danemark		
Espagne		
Grèce		
Irlande	OUI	Indication initiale
Italie		
Japon		
Norvège		
Pays-Bas		
Suède		
Suisse		
UK		
US		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	8/06/2005 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 ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/07/2010 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 ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
SMR (libellé)	Important

Date de l'avis (motif de la demande)	18/09/2013 Extension d'indication
Indication	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 (libellé)	Important
ASMR (libellé)	<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 ≤ 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>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier repose sur :

- Un rappel des données disponibles lors de l'inscription initiale d'INSPIRA (avis CT du 08/06/2005) : étude EPHEUS,
- Les nouvelles données fournies par le laboratoire :
 - o deux études post-hoc de sous-groupes issus de l'étude EPHEUS (Deedwania³ et al. 2011 et Ukena⁴ et al. 2012),
 - o une étude d'efficacité (Zhang⁵ et al. 2010) qui ne sera pas présentée dans cet avis, dans la mesure où les considérations économiques ne sont pas prises en compte dans les avis de la Commission de la transparence.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données disponibles lors de la primo-inscription : étude EPHEUS

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de l'éplérénone par rapport au placebo sur la morbidité et la mortalité chez des patients ayant une insuffisance cardiaque suite à un infarctus du myocarde. (cf. avis du 8/06/2005)

« Méthodologie : étude en double aveugle contrôlée versus placebo d'une durée de 3 ans, menée chez 6 632 patients ayant eu un infarctus, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection [FEVG] \leq 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. L'âge moyen était de 64 ans (20% avaient plus de 74 ans) avec une majorité d'hommes (71%).

Résultats :

- *14,4% des patients ayant reçu l'éplérénone et 16,7% des patients ayant reçu le placebo sont décédés. Ainsi, l'association de l'éplérénone aux traitements standard a réduit le risque de mortalité toutes causes de 15 % (RR 0,85 ; IC à 95 %, 0,75-0,96 ; p = 0,008) comparativement au placebo, essentiellement en réduisant la mortalité cardiovasculaire (12,3% contre 14,6%). La réduction du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes a été de 2,3%*
- *26,7% des patients ayant reçu l'éplérénone et 30,0% ayant reçu le placebo ont présenté le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire. Ainsi, ce risque a été réduit de 13 % avec l'éplérénone (RR 0,87 ; IC à 95%, 0,79-0,95 ; p=0,002). La réduction du risque absolu de mortalité ou d'hospitalisation cardiovasculaire a été de 3,3 %.*
- *L'incidence de l'hyperkaliémie a été de 3,4% dans le groupe éplérénone contre 2,0% dans le groupe placebo (p<0,001). L'incidence de l'hypokaliémie a été de 0,5% dans le groupe éplérénone contre 1,5% dans le groupe placebo (p<0,001).*
- *Aucun effet dû à l'éplérénone sur la fréquence cardiaque, la durée de QRS ou l'intervalle PR ou QT n'a été observé chez 147 sujets normaux dont les modifications électrocardiographiques ont été évaluées pendant les études de pharmacocinétique. »*

³ Deedwania, P.C., et al., Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with acute myocardial infarction and systolic heart failure. Eur J Heart Fail 2011; 13: 551-9.

⁴ Ukena, C., et al., Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: data from EPHEUS. J Card Fail 2012; 18: 439-45.

⁵ Zhang, Z., et al., Cost effectiveness of eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction who were taking both ACE inhibitors and beta-blockers: subanalysis of the EPHEUS. Am J Cardiovasc Drugs 2010; 10: 55-63.

9.1.2 Nouvelles données disponibles

Etude Deedwania³ et al. :

L'objectif de cette analyse post-hoc de l'étude EPHESUS était d'étudier l'association du diabète à la récurrence d'un infarctus du myocarde (IDM) aigu fatal ou non fatal chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique après un IDM aigu.

Les auteurs ont conclu que chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique après un IDM aigu, le diabète est un facteur de risque indépendant significatif de récurrence d'IDM aigu non fatal à court terme (HR 1,68, IC 95% [1,23 ; 2,31] p=0,001), mais il n'est pas associé à un IDM aigu fatal (HR 1,42, IC 95% [0,88 ; 2,28], NS).

La méthodologie de cette étude (étude de sous-groupes définis *a posteriori*) confère aux résultats un caractère exploratoire ; en conséquence, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

Etude Ukena⁴ et al. :

L'objectif de cette analyse post-hoc de l'étude EPHESUS était d'étudier la valeur pronostique de la glycémie sur les résultats cliniques chez les patients en post-admission d'un infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque.

Les auteurs ont conclu que :

- L'hypoglycémie était associée à des taux plus élevés de décès toutes causes confondues (HR 1,38, IC95% [1,06 ; 1,81], p=0,002).
- L'hyperglycémie était associée à des taux plus élevés de décès toutes causes confondues et de mortalité d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations (NS).

La méthodologie de cette étude (étude de sous-groupe définis *a posteriori*) confère aux résultats un caractère exploratoire ; en conséquence, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des PSUR

Au cours des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 16 mars 2009 au 15 mars 2012, l'exposition des patients à INSPRA peut être estimée à 949 637 patients-année. Au cours de cette période, 608 cas médicalement confirmés ont été rapportés (914 effets indésirables) dont 284 graves.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- Les hyperkaliémies (12,3%),
- Les gynécomasties (6,4%),
- Les élévations de la kaliémie (4,3%).

Au total, 17 cas d'évolution fatale ont également été rapportés.

L'analyse de l'ensemble de ces données n'a pas identifié de nouvelle information de tolérance pouvant modifier le rapport bénéfice/risque de l'éplérénone.

9.2.2 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été mis en place dans le cadre de l'extension d'indication dans la réduction du 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%) [cf. avis CT du 18/09/2013]. Il comprend notamment le suivi des éléments de sécurité suivants :

- Infarctus du myocarde,
- Hyperkaliémie,
- Insuffisance rénale,
- Prurit,
- Rash.

09.3 Données d'utilisation

9.3.1 Données issues de l'étude post-inscription

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 d'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 cette demande, le laboratoire a présenté les résultats définitifs de l'étude PERGAME qui s'est déroulée de septembre 2008 à décembre 2010.

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

Cette cohorte est constituée de patients ayant un traitement par éplérénone en cours et dont la date d'instauration est connue et susceptibles d'être suivis par le même médecin sur une durée minimale de 12 mois. Ils ont été inclus consécutivement, lors d'une consultation par le cardiologue participant. La période de suivi des patients est de 12 mois.

Les données sont recueillies par les médecins à l'inclusion et à chaque consultation de suivi effectuée dans un délai minimum de suivi de 12 mois après l'inclusion.

Résultats :

Description de la cohorte PERGAME :

Sur les 1 703 cardiologues libéraux contactés pour participer à l'étude, 143 ont accepté de participer à l'étude et 75 ont inclus au moins un patient.

Au total, 160 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus sur les 500 initialement prévus et seuls 148 patients ont été retenus dans l'analyse.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

- 75,7 % des patients sont des hommes ;
- l'âge moyen est de 67,9 ans (\pm 11,8) ;
- la FEVG moyenne dans l'étude était de 41,2 (\pm 13,0) % (n=127) mais était plus faible 36,8 (\pm 10,3) % durant l'hospitalisation (n=102) ;
- le degré d'insuffisance cardiaque était de classe I selon la classification NYHA chez 25 patients (16,9%), de **classe II chez 80 patients (54,1%), de classe III chez 42 patients (28,4%),** et de classe IV chez 1 patient (0,7%) ;
- les principales co-morbidités associées étaient : une hypercholestérolémie chez 92 patients (62%), une hypertension artérielle chez 78 patients (53%) et une obésité chez 50 patients (34%) ;
- les principales co-prescriptions étaient les IEC (62%), bêtabloquants (79%), statines (70%) et des anti-thrombotiques (87%) ;
- sur les 148 patients analysés, le traitement par l'éplérénone a été instauré chez 96 patients pour des signes d'insuffisance cardiaque associés à un infarctus du myocarde (IDM) (65%); chez 44 patients pour des signes d'insuffisance cardiaque (30%); chez 7 patients pour un autre motif (5%) majoritairement pour hypertension artérielle.
- le délai médian entre l'instauration de l'éplérénone et l'inclusion dans l'étude était de 2 mois [- 0,3 - +40 mois].
- Parmi les 96 patients avec antécédent d'IDM, 51 patients avaient été pris en charge lors de l'IDM par angioplastie primaire, 25 par angioplastie secondaire, 10 par pontage et 10 par thrombolyse.

- le délai médian entre l'IDM et l'inclusion dans l'étude était de 7,1 mois [0,0 ; 159,4 mois].
- la posologie initiale à l'instauration du traitement était de 25 mg/kg chez 125 patients (84,5%) ;
- une modification de posologie entre l'instauration du traitement et l'inclusion est survenue chez 25 patients (27 modifications de doses) ; 80% concernaient une augmentation de dose. Les motifs rapportés étaient majoritairement un manque d'efficacité (9 cas), une aggravation de l'insuffisance cardiaque (5 cas), une intolérance au traitement (7 cas).
- à l'instauration du traitement par éplérénone, la kaliémie moyenne était de 4,2 mmol/l (\pm 0,4) (n= 140) et la clairance moyenne de la créatinine de 72 (\pm 23) ml/min (n=93).
- A l'inclusion dans l'étude, 14 patients présentaient une kaliémie > 5 mmol/l et ou une clairance de la créatinine <50ml/min.

Sur les 148 patients retenus dans l'analyse, la durée moyenne de suivi est de 11 (\pm 5) mois variant de 7 jours à 23 mois. Toutefois, seuls 92 (62,2%), 71 (48,0%), 58 (39,2%) et 70 (47,3%) patients ont effectué un suivi à 3, 6, 9 et 12 mois respectivement.

Respect de l'indication de l'AMM à l'inclusion :

Parmi les 96 patients avec signes d'insuffisance post-IDM, 94 disposaient d'une mesure de la FEVG et seuls 75 / 148 présentaient une FEVG \leq 40%⁶ soit **seulement 50,7% des patients traités répondaient à l'indication stricte de l'AMM de l'éplérénone.**

Suivi des patients :

Pendant la période de suivi de 1 an, 128 des 148 patients inclus dans l'analyse ont au moins 1 dosage de kaliémie. Le nombre moyen de dosage de kaliémie effectué varie de 0 à 12 fois avec une médiane à 2 mesures.

Durant ce suivi, 20 patients présentent au moins une mesure de kaliémie > 5 mmol/l (la plupart avec une valeur proche de 5). Un patient présente une hyperkaliémie sévère à 6 mmol/l.

La durée moyenne sous traitement est de 17,8 (\pm 12,1) mois.

La posologie à l'instauration a été maintenue durant le suivi pour la majorité des patients (76%), a été augmenté chez 30 patients et diminué chez 5 patients.

Au total, 19 arrêts de traitements temporaires ou définitifs ont été rapportés dont 15 définitifs. Les motifs d'arrêts sont un décès dans 9 cas, un évènement indésirable dans 7 cas, une FEVG >40% dans un cas et 2 arrêts de traitement survenus au cours d'une hospitalisation sans motif rapporté.

Concernant la tolérance, 65 évènements indésirables ont été rapportés dont 20 considérés comme liés au traitement et 27 considérés comme graves.

Neuf patients sont décédés dont au moins 5 d'origine cardiovasculaire.

Durant la période de suivi, 40 hospitalisations ont été rapportés chez 33 patients. Les motifs d'hospitalisation sont majoritairement d'origine cardiovasculaire (65% des cas) : 8 décompensations cardiaques, 3 syndromes coronaires aigus, un pontage, 3 angioplasties, 3 poses de défibrillateurs cardiaques.

Parmi les évènements cardiovasculaires et rénaux, 3 patients ont présenté une insuffisance rénale modérée, 1 patient une colique néphrétique, 6 patients une décompensation aigüe d'insuffisance cardiaque, 3 une coronaropathie et 2 une tachycardie ventriculaire. Aucun cas d'hyperkaliémie grave > 6 mmol/l n'a été rapporté.

A 12 mois de suivi (n=70), la classification NYHA n'a pas évolué par rapport à l'inclusion pour 41 patients (59%), s'est améliorée pour 25 patients (26%) et s'est dégradé pour 4 patients (6%).

⁶ Données avec imputation sur la base de données de FEVG recueillies au cours d'hospitalisation antérieure.

Conclusion :

Les résultats de l'étude PERGAME indiquent que les indications de l'AMM d'INSPIRA sont insuffisamment respectées. Ainsi, seuls 50,7% des patients traités répondaient à l'indication stricte de l'AMM de l'éplérénone.

Les résultats de cette étude sont cependant à interpréter avec précaution compte tenu :

- du faible nombre d'inclusions, très inférieur à l'effectif initialement fixé au protocole (<30%) et de l'absence d'éléments permettant de garantir la représentativité des patients inclus.
- de la faible participation (4,4%) des médecins tirés au sort et des biais de sélection des médecins susceptibles d'en résulter.
- du nombre de patients perdus de vue en fin d'étude correspondant à moins de 50% de l'effectif initial.

Cependant, ces résultats confirment les résultats de l'étude OLYMPIE réalisée dans des unités de soins intensifs et de cardiologie où le pourcentage de patients ayant reçu INSPIRA 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'instauration du traitement) n'a été que de 34,6% (cf. rapport étude OLYMPIE page 44/50).

9.3.2 Données issues de l'EPPM

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2013), il a été observé 146 000 prescriptions d'INSPIRA (108 000 prescriptions d'INSPIRA 25 mg et 38 000 prescriptions d'INSPIRA 50mg).

INSPIRA est majoritairement prescrit dans :

- l'insuffisance cardiaque (14 à 28,6% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations),
- l'hypertension artérielle, **indication hors AMM** (7,4 à 34,8% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations),
- les cardiopathies ischémiques (7,1 à 21,4% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations).

09.4 Résumé & discussion

L'éplérénone (INSPIRA) dans son indication « 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 » a été évaluée dans un essai versus placebo (EPHESUS) réalisé chez 6 632 patients.

Cette étude a démontré l'efficacité de l'éplérénone en association aux traitements standards par rapport au placebo sur les deux co-critères principaux définis :

- La mortalité toute cause : 14,4% patients du groupe éplérénone versus 16,7% du groupe placebo sont décédés : RR = 0,85 ; IC à 95 %, [0,75-0,96], p = 0,008,
- Le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire 26,7% dans le groupe éplérénone versus 30,0% dans le groupe placebo : RR = 0,87 ; IC à 95%, [0,79-0,95], p=0,002.

Aucune étude versus spironolactone (ALDACTONE) n'est disponible. Or, les résultats de l'étude PERGAME et les données de consommation de l'EPPM indiquent que l'éplérénone et la spironolactone sont prescrits chez les mêmes patients même s'ils ne possèdent pas *stricto sensu* les mêmes indications validées par leurs AMM. Par ailleurs, bien que la spironolactone ne possède pas d'indication spécifique chez les patients avec FEVG \leq 40% et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent, les dernières recommandations^{1,2} en vigueur ne différencient pas les deux minéralocorticoïdes disponibles pour la prise en charge de

ces patients. Ainsi, la seule comparaison au placebo ne permet pas de différencier l'éplérénone par rapport à la spironolactone dans la prise en charge de ces patients. 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 pas fait état d'études en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

La prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque stable après un infarctus du myocarde récent associée, dépend du type d'IDM observé.

Après un IDM avec sus-décalage ST (ST+), la prise en charge :

- pour les patients avec insuffisance cardiaque de classe II repose sur :
 - o La prescription d'un diurétique de l'anse, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (avec comme alternative les ARA II), d'un dérivé nitré en cas d'élévation de la pression artérielle et d'un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes si la FEVG \leq 40%,
 - o L'oxygénothérapie pour maintenir une saturation $>$ 95%.
- pour les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III repose sur
 - o la prescription d'un diurétique de l'anse, d'un dérivé nitré en l'absence d'hypotension, et d'un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde si la FEVG \leq 40%,
 - o l'oxygénothérapie et une ventilation assistée le cas échéant,
 - o une revascularisation peut être envisagée.

Après un syndrome coronaire aigu (IDM sans sus-décalage ST [ST-]), la prise en charge repose sur :

- la prescription d'un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (avec comme alternative les ARA II), et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde,
- La resynchronisation cardiaque et/ou les défibrillateurs de cardioversion implantables, peuvent également être proposés avec des dysfonctions ventriculaires sévères 1 mois après l'événement.

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

Compte-tenu des résultats de l'étude EPHEBUS, l'éplérénone peut être proposée 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.

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

011.1 Service Médical Rendu

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

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

► Dans l'étude EPHESUS, l'efficacité de l'éplérénone a été démontrée versus placebo sur les deux co-critères principaux (*mortalité toutes causes et critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations d'origine cardiovasculaire*) en association aux traitements standards 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. 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 des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

► Intérêt de santé publique :

Le poids de l'insuffisance cardiaque (IC) sur la santé publique peut être considéré comme important du fait de sa prévalence élevée, estimée en Europe entre 2 et 3% par la société européenne de cardiologie. Ce poids 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 et des ré-hospitalisations fréquentes qu'elle engendre, notamment chez les personnes âgées.

La réduction de la mortalité cardiovasculaire à laquelle le médicament pourrait contribuer 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'insuffisance cardiaque).

Compte tenu :

- des résultats de l'essai EPHESUS versus placebo ;
- de l'absence de données de morbi-mortalité comparatives par rapport à la spironolactone ;
- et des résultats des études post-inscription (OLYMPIE et PERGAME) mettant en évidence d'une part, le non-respect des indications strictes d'INSPIRA, dont les indications sont en pratique médicale courante superposables à celle de la spironolactone, et d'autre part, le respect insuffisant du suivi des précautions d'emploi associées au traitement (notamment en termes de surveillance de la kaliémie et de la créatinémie) ;

l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité de la spécialité INSPIRA par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'IC en France n'est pas confirmé.

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

En conséquence, au vu des nouvelles données présentées, il ne peut plus être considéré que la spécialité INSPRA présente un intérêt de santé publique par rapport à la prise en charge actuelle des patients (comprenant notamment la spironolactone).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'éplérénone (INSPRA) est important 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription/au maintien 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'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 » 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 EPHEBUS,
- de l'absence de données comparatives versus 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 2011 et 2012),
- des effets indésirables plus fréquemment observés en vie réelle avec l'éplérénone (notamment hyperkaliémies),

la Commission considère qu'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, 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).

011.3 Population cible

La population cible d'INSPRA 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 » peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les données du registre FAST-MI⁷ (Registre Français des syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST / 2007) extrapolées à la France, on estime à environ 62 000 le nombre de patients avec un diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) admis chaque année en unités de soins intensifs en cardiologie (32 000 patients avec un diagnostic d'IDM ST+ et 30 000 avec un diagnostic IDM ST-). La mortalité hospitalière était de 5,8 % pour les IDM ST+ et de 4,9 % pour les IDM ST- ce qui correspondrait environ 3 300 patients par an.
- Entre 13 et 40 %^{8,9,10,11,12,13} des patients auraient une insuffisance cardiaque gauche et/ une dysfonction ventriculaire gauche à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde soit entre 7 600 et 23 500 patients par an.

La population cible d'INSPRA chez les patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent peut être estimée entre 7 600 à 23 500 patients nouvellement mis sous traitement chaque année

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁷ Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaisseaux 2007;100:524 – 34.

⁸ Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004 ; 109 : 494-9.

⁹ Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. Heart 2005; 91 Suppl 2:ii7-13.

¹⁰ De Gevigney G, Ecochard R, Rabilloud M, Colin C, Gaillard S, Cheneau E et al. [Worsening of heart failure during hospital course in myocardial infarction is a factor of poor prognosis. Apropos of a prospective cohort study of 2,507 patients hospitalized with myocardial infarction: the PRIMA study]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2002; 51 : 25-32.

¹¹ Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. Eur Heart J 2004; 25 : 1911-19.

¹² Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? Am J Epidemiol 2003; 157 : 1101-07.

¹³ Vaur L, Danchin N, Genes N, Dubroca I, Etienne S, Ferrieres J et al. Epidemiology of myocardial infarction in France: therapeutic and prognostic implications of heart failure during the acute phase. Am Heart J 1999; 137 : 49-58