

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INSPRA (éplérénone), antagoniste de l'adostérone

Pas d'avantage clinique démontré en complément des 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

L'essentiel

- ▶ INSPRA a notamment l'AMM 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 (IDM) récent.
- ▶ Il ne présente pas d'avantage clinique dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de ces patients compte tenu des résultats d'efficacité en termes de morbi-mortalité démontrée uniquement versus placebo, de l'absence de donnée comparative versus spironolactone, de l'absence de différenciation de la place des deux antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (spironolactone et éplérénone) et des effets indésirables plus fréquemment observés en vie réelle avec l'éplérénone (notamment hyperkaliémies) qu'avec la spironolactone.

Indication pré-existante

INSPRA a aussi l'AMM 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%). Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

Après un IDM avec sus décalage ST (ST+), la prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque:

- de classe II repose sur :
 - 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%,
 - l'oxygénothérapie pour maintenir une saturation $>$ 95%.
- de classe III repose sur :
 - 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%,
 - l'oxygénothérapie et une ventilation assistée le cas échéant,
 - une revascularisation qui 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 proposé 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).

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

INSPRA peut être proposé 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.

Données cliniques

Une étude, réalisée chez 6 632 patients ayant eu un infarctus du myocarde récent, 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% 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 d'une étude et des données de consommation 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 recommandations ne différencient pas les deux minéralocorticoïdes disponibles (spironolactone à faible dose et éplérénone) pour la prise en charge de ces patients. 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 sont les hyperkaliémies et les atteintes rénales.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INSPRA est important.
- 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).
- Avis favorable au maintien de à la prise en charge en ville et à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 avril 2014 (CT-13452) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »