

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**INSPRA** (éplérénone), antagoniste de l'aldostérone**Pas d'avantage clinique démontré dans l'insuffisance cardiaque de classe II NYHA****L'essentiel**

- ▶ INSPRA, en complément du traitement optimal standard, a désormais l'AMM pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque de classe II (NYHA) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30 %).
- ▶ Il n'a pas démontré d'avantage par rapport à la stratégie thérapeutique de prise en charge comprenant la spironolactone (ALDACTONE et génériques).

Indication préexistante

- INSPRA avait déjà l'AMM dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection \leq 40 %) associe, dans la majorité des cas :
 - un diurétique de l'anse pour soulager les symptômes et la congestion ;
 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, qui réduit le risque d'hospitalisation et de décès prématuré ;
 - un digitalique ;
 - un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol), qui permet une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Cette prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque stable.
- Pour les patients avec insuffisance cardiaque de stade II à IV (classification de la NYHA), FEVG \leq 35 % et chez lesquels les symptômes persistent malgré un IEC (ou un ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et un bêtabloquant, la prescription d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) est recommandée afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.
- L'ivabradine peut également être proposée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

INSPRA peut être proposé chez les patients avec insuffisance cardiaque de stade II selon la classification de la NYHA, avec une FEVG \leq 30 % et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant.

Données cliniques

- L'éplérénone a été évaluée versus placebo (EMPHASIS-HF) chez 2 737 patients.
 - L'éplérénone a été supérieure au placebo :
 - sur le critère de jugement principal combiné incluant les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque : 18,3 % *versus* 25,9 % ; HR = 0,63 [0,54 ; 0,74], $p < 0,0001$;
 - et sur chacun des composants de ce critère principal (premier événement cardiovasculaire : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

- Dans la mesure où la majorité des patients inclus avaient un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, où la classification peut varier et où la classe d'insuffisance cardiaque a été qualifiée sur le seul avis des investigateurs (évaluation subjective), il ne peut être exclu que la sévérité de l'insuffisance cardiaque ait varié au cours de l'étude pour un patient donné. Il est donc probable que les patients inclus en classe II étaient des patients de classe III bien pris en charge, notamment dans le cadre de l'hospitalisation.
 - De plus, 89 % des patients inclus ont été traités par diurétiques et 27 % par digoxine, qui ne sont plus les traitements utilisés en classe II. Par ailleurs, la population incluse correspond à des patients sévères avec une FEVG du même ordre que celle de l'étude RALES, réalisée avec la spironolactone. En effet, la FEVG moyenne était de 26 % et 21 % des patients étaient appareillés (défibrillateurs, resynchronisation).
 - Dans ce contexte, la Commission considère que le placebo, choisi comme comparateur dans cette étude, n'est pas le comparateur cliniquement pertinent. Ainsi, l'éplérénone aurait dû être comparée à la spironolactone, même si cette spécialité ne possède pas *stricto sensu* les mêmes libellés d'indications validés par l'AMM.
- 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 (éplérénone) est important dans l'extension d'indication « en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30 %) ».
- Compte tenu :
 - de la réduction 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 avaient une réduction de la FEVG de même niveau que celles des malades inclus dans l'étude RALES, réalisée avec la 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 2012) ;
 - des effets indésirables graves et fréquents observés avec l'éplérénone (hyperkaliémies et atteintes rénales)...
 - la Commission de transparence considère que chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30 %), 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 remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

