

SEANCE DE LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ N° 413 DU 21 DECEMBRE 2006

INSPRA 25mg, comprimé pelliculé
INSPRA 50mg, comprimé pelliculé

Rapport public d'évaluation

1. INTRODUCTION

Le 5 Janvier 2005, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire PFIZER, pour les spécialités INSPRA 25mg et INSPRA 50 mg, comprimés pelliculés : « *en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, 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* ».

Le principe actif est l'éplérénone, inhibiteur très sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes humains recombinants. Le traitement doit débiter à la dose de 25mg par jour, avec une augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50mg par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux de potassium. La posologie d'entretien recommandée est de 50 mg en une prise par jour.

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été initialement octroyée par les Pays-Bas le 16 Mars 2004 ; ce dossier a été examiné en Europe dans le cadre d'une Procédure de Reconnaissance Mutuelle, la France n'étant que pays destinataire.

Cette Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée sur la base des résultats de l'étude EPHEBUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study).

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicologie en administration répétée, une atrophie de la prostate a été observée chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition légèrement supérieurs aux niveaux d'exposition clinique. Les modifications de la prostate n'étaient pas accompagnées de conséquences fonctionnelles délétères. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

4. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

L'éplérénone est un nouvel antagoniste très sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes. Il agit par compétition sélective de l'aldostérone au niveau des récepteurs minéralocorticoïdes de plusieurs tissus. Il empêche en particulier la fixation de l'aldostérone, hormone essentielle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), impliquée dans la régulation de la tension artérielle et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

La présence du groupement 9-11-époxyde au sein de la molécule d'éplérénone diminue la fixation aux récepteurs glucocorticoïdes humains recombinants, aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Ainsi, l'éplérénone présente une meilleure tolérance concernant les effets oestrogéniques (gynécomastie) et anti-androgéniques (impuissance) connus des antagonistes de l'aldostérone, facteurs limitants de leur utilisation.

5. DONNEES CLINIQUES

5.1. Données Pharmacocinétiques

Les études cinétiques versées au dossier comprennent 32 études; ces études ont été réalisées chez le volontaire sain, chez des patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque ainsi que dans des populations particulières telles que : sujets âgés (plus de 65 ans), femmes, sujets de race noire, sujets asiatiques, insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques. Treize études d'interactions médicamenteuses ont également été réalisées. L'ensemble des méthodes analytiques et pharmacocinétiques utilisées sont validées. Les études ont été correctement réalisées.

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, les données cinétiques de l'éplérénone après administration répétée (QD) de 100mg montrent qu'à l'état d'équilibre, une augmentation de 22% de la C_{max} et une augmentation de 45% de l'ASC ont été observées comparativement aux sujets plus jeunes. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, le risque d'hyperkaliémie est augmenté dans cette population; ce risque peut être majoré quand il existe une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé.

Chez les patients présentant divers degrés variables d'insuffisance rénale voire d'hémodialyse, la cinétique de l'éplérénone montre, à l'état d'équilibre, une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de 38% et de 24% respectivement chez ceux atteints d'insuffisance rénale sévère et une diminution de 26% et de 3% de ces mêmes paramètres chez les hémodialysés. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez l'insuffisant rénal léger; par contre, l'éplérénone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une augmentation de 42% de l'ASC a été observée, aucune différence significative de C_{max} n'a été observée, à l'état d'équilibre après une prise de 400 mg d'éplérénone, comparativement aux sujets normaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée; par contre, l'éplérénone n'ayant pas été étudiée chez les insuffisants hépatique sévère (Classe Child-Pugh C), elle est contre-indiquée.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA), une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de 38% et de 30% ont été observées à l'état d'équilibre comparativement aux sujets sains. Chez ces patients, une analyse pharmacocinétique de population complémentaire réalisée dans un sous-groupe de l'étude pivotale EPHEBUS a cependant montré que la clairance de l'éplérénone était similaire à celle de sujets ne présentant pas d'insuffisance cardiaque.

Il est à noter qu'à l'état d'équilibre, la C_{max} et l'ASC sont respectivement inférieures de 19% et de 26% chez le sujet de race noire. Aucune modification posologique n'est cependant nécessaire dans cette population.

Aucune interaction avec la nourriture n'a été observée avec l'éplérénone. L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas.

Concernant les interactions médicamenteuses, le cytochrome 3A4 est le seul concerné, l'association avec les inhibiteurs les plus puissants (par exemple, kétoconazole et itraconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine, téliithromycine, et néfazodone) est contre-indiquée. L'association avec des inhibiteurs plus faibles de ce cytochrome tels que l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil, le fluconazole, le saquinavir et l'érythromycine entraînent une élévation de l'AUC de l'éplérénone d'un facteur de 2 à 3. Contrairement à la position de la firme et à l'état de référence, ce facteur d'augmentation a été considéré comme pertinent par les experts. Un libellé mentionnant « *qu'en cas de traitement concomitant par des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie maximale ne doit pas dépasser 25 mg par jour (voir rubrique 4.5)* », a été ajouté au sein de la rubrique 4.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'éplérénone.

L'association avec les inducteurs enzymatiques les plus puissants tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis est déconseillée.

5.2. Recherche de dose

Deux études de recherche de dose de courte durée (12-16 semaines) ont été réalisées par la firme : l'étude 011 a été réalisée aux USA et en Europe chez des patients caucasiens, l'étude 402 au Japon chez des asiatiques.

La méthodologie de ces deux études était comparable : études multicentriques, en double-aveugle, randomisées, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection (FE) < 40%.

L'étude de recherche de dose 011 avait pour but de déterminer la posologie de l'étude clinique pivot EPHESUS. Dans cette étude de 12 semaines, les patients recevaient soit 25 mg, 50 mg ou 100 mg d'éplérénone une fois par jour, 25mg d'éplérénone deux fois par jour, ou 25mg de spironolactone. Entre les semaines 13 et 16, la dose d'éplérénone était doublée afin d'étudier la tolérance de l'éplérénone jusqu'à des doses de 200mg. Les résultats montrent que l'éplérénone à une dose entre 25 et 100 mg par jour a une action pharmacologique (augmentation de l'aldostérone urinaire et du taux de rénine plasmatique) et entraîne une amélioration clinique (évaluée par la classification NYHA) ; cette augmentation n'est statistiquement significative qu'avec 50mg par jour d'éplérénone.

Cette étude a permis également de conclure que le blocage des récepteurs à l'aldostérone était identique avec 25mg de spironolactone et 50mg d'éplérénone. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé dans cette étude.

5.3. Efficacité

L'étude EPHESUS ou étude 034 (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans

Objectifs de l'étude EPHESUS :

Cette étude comportait deux objectifs principaux : 1. comparer l'effet de l'éplérénone et d'un placebo, en association à des traitements standards, sur la « mortalité totale toutes causes » ; 2. de comparer les effets des traitements sur le taux de mortalité/morbidité cardiovasculaire, définie par le délai de survenue d'un « décès ou d'une hospitalisation de cause cardiovasculaire » (critère composite) chez des patients présentant une insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde.

Les principaux critères secondaires étaient les suivants : « mortalité cardiovasculaire », critère composite suivants : « mortalité toutes causes plus hospitalisation », « mortalité cardiovasculaire plus infarctus du myocarde non fatal »

Caractéristiques de la population de l'étude EPHESUS

L'étude a été réalisée chez 6 632 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (IM) aigu, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] \leq 40 %) ainsi que des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

L'ensemble de la population incluse est représentative de la population cible de ce type de traitement. Cependant, comparée à la population de l'étude RALES (étude comparative de l'efficacité de la spironolactone et d'un placebo chez des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère), moins de patients de l'étude EPHESUS présentaient une insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la classification NYHA) ; par contre, dans l'étude EPHESUS, plus de patients étaient traités par bêta-bloquants (83%).

Traitements de l'étude :

Dans les 3 à 14 jours (médiane : 7 jours) suivant l'IM aigu, les patients ont reçu 25 mg/jour d'éplérénone ou un placebo ; la posologie pouvant être augmentée à la posologie cible de 50 mg une fois par jour après quatre semaines si la kaliémie était inférieure à 5,0 mmol/L. La posologie était adaptée si besoin pendant l'étude en fonction des résultats de la kaliémie.

Pendant l'étude, les patients ont reçu un traitement standard comportant de l'acide acétylsalicylique (92%), des IEC (90%), des bêta-bloquants (83%), des dérivés nitrés (72%), des diurétiques de l'anse (66%) ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (60%).

Efficacité

Il a été considéré que :

Critère principal

L'efficacité sur les deux critères principaux était démontrée :

- Dans l'analyse en ITT, l'incidence du critère principal « mortalité toutes causes » était de 14.4% chez les patients traités par éplérénone et de 16.7% chez ceux traités par placebo ; 26.7% des patients traités par éplérénone et 30.0% recevant le placebo ont présenté le critère combiné « mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ».

- Ainsi, l'éplérénone a diminué le risque de « mortalité toutes causes » de 15% (RR de 0,85 ; IC à 95 %, 0,75-0,96 ; p = 0,008) comparativement au placebo, essentiellement en diminuant la mortalité cardiovasculaire. Le risque de « mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire » a été diminué de 13% avec l'éplérénone comparativement à un placebo (RR de 0,87 ; IC à 95 %, 0,79-0,95 ; p=0,002). Ces réductions de risques relatifs sont significatives, même si les réductions de risques absolus sont relativement faibles (respectivement de 2.3 et de 3.3%). Sur la base de ces résultats, il faut traiter 50 patients pendant 1 an pour prévenir un décès (toutes causes) et 33 patients pour éviter 1 décès ou une hospitalisation d'origine cardiovasculaire.

Critères secondaires

L'effet de l'éplérénone est concordant sur les différents critères secondaires (analyse en ITT), avec une diminution significative de 17% de la « mortalité cardiovasculaire », de 8% de la « mortalité ou hospitalisation toutes causes » et de 14% de la « mortalité cardiovasculaire ou de la survenue d'un « infarctus du myocarde non fatal ».

Comparativement au placebo, un excès non significatif « d'accidents vasculaires cérébraux (fatals ou non fatals) a été observé chez les patients traités par éplérénone, respectivement 2.3% et 2.7%. Ce résultat est mentionné au sein de la rubrique 4.8. Effets indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit.

L'analyse de l'évolution la classification fonctionnelle NYHA montre que sous éplérénone, une proportion significativement plus élevée de patients reste stable ou s'est améliorée comparativement à ceux traités par placebo.

Analyses en sous-groupes

Dans les analyses en sous-groupes initialement prévues, les résultats sont globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale, sur les critères principaux et secondaires.

Une analyse en sous-groupe en fonction de l'âge a montré que l'efficacité était essentiellement démontrée chez les patients âgés de moins de 75 ans et traités par éplérénone. En effet, au-delà de 75 ans, l'incidence du critère principal « mortalité totale (toutes causes) » était légèrement plus élevée dans le groupe de patients traités par éplérénone comparativement à ceux sous placebo (26.8% versus 26.3%) ; l'interaction entre âge et traitement n'étant cependant pas significative (p=0.099). Le risque relatif n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes de traitement (RR : 1.005 ; p=0.0965). L'incidence du second critère principal « mortalité cardiovasculaire et hospitalisation d'origine cardiovasculaire » était également plus importante chez les patients traités par éplérénone que sous placebo (respectivement 40.8% et 45.5%), avec une interaction significative (p=0.001) entre âge et traitement au-delà de 75 ans (p=0.001). Il n'a pas été mis en évidence de facteurs pouvant expliquer ces différences. Une analyse complémentaire réalisée par la firme chez des patients âgés de plus de 85 ans a cependant montré des résultats favorables à l'éplérénone par rapport au placebo avec un test statistiquement significatif en ce qui concerne le critère principal « mortalité totale ». Au total, compte tenu de l'ensemble des données soumises, il a été décidé de ne pas limiter l'âge du traitement par éplérénone.

5.4. Tolérance

Le profil de tolérance de l'éplérénone dans l'étude EPHEBUS est conforme aux spécificités du profil pharmacologique attendu de cette nouvelle molécule. Compte tenu de ce profil, une attention particulière a cependant été portée à un ensemble prédéfini d'événements indésirables tels que : hyperkaliémie, hypotension artérielle, gynécomastie.

L'incidence globale des effets indésirables liés au traitement était globalement identique entre l'éplérénone et le placebo (respectivement de 78,9% et de 79,5%). Au total, 1032 décès ont été observés (554 dans le groupe placebo et 478 dans le groupe éplérénone), soit un pourcentage significativement moindre dans le groupe éplérénone (3.7%) en comparaison au groupe placebo (5.6%) ; la mortalité étant cependant un critère principal d'efficacité dans l'étude EPHEBUS. Le pourcentage d'arrêts de traitement pour intolérance n'est pas significativement différent entre les deux groupes de traitement (respectivement 4.9% et 4.7%). L'hyperkaliémie était néanmoins une cause fréquente d'arrêt du traitement (0,7% sous éplérénone contre 0.3% sous placebo, p=0.05).

En ce qui concerne l'hyperkaliémie, le pourcentage de patients présentant une hyperkaliémie était significativement plus élevé (p< 0.001) chez les patients traités par éplérénone (3.4%) que chez ceux sous placebo (2.0%). Cet effet est attendu compte tenu de l'effet anti-minéralocorticoïde (dont anti-

aldostérone) de la molécule. Cette hyperkaliémie a également été retrouvée dans les études de recherche de dose. Il est à noter que l'hyperkaliémie est d'autant plus fréquente que la clairance de la créatinine initiale est basse et que le sujet est âgé. Dans l'étude EPHESUS, elle n'apparaissait pas en début de traitement mais a été observée dans les 3 premiers mois suivant le démarrage du traitement.

Ces résultats disparates n'ont pas été observés avec la spironolactone (étude RALES) chez des patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère. Compte tenu de ces résultats, et en accord avec la proposition du rapporteur du dossier, il a été décidé de renforcer l'information scientifique au sein du Résumé des Caractéristiques du Produit. Des Mises en Garde Spéciales et Précautions Particulières d'emploi sur le risque d'hyperkaliémie chez les patients traités par éplérénone ont été introduites. De plus, la kaliémie devra être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications posologiques. Un contrôle régulier sera ensuite recommandé en particulier chez les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés présentant une insuffisance rénale et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques n'est pas recommandée en cas de traitement par éplérénone. Enfin, comme l'a proposé le rapporteur, l'éplérénone sera contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance rénale modérée définie par une clairance de la créatinine < 50 ml/mn. (voir rubriques 4.2., 4.3., 4.4. et 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Le pourcentage de patients présentant un épisode d'hypotension était similaire entre les deux groupes de traitement (3.6% sous éplérénone et 3.3% sous placebo) ; le pourcentage de patients présentant un épisode d'hypotension orthostatique, bien que très faible, était légèrement plus élevé sous éplérénone que sous placebo (respectivement 0.7% et 0.3%, p=0.04).

Aucune différence de l'incidence des effets oestrogéniques ou anti-androgéniques, que ce soit les douleurs mammaires ou les désordres menstruels chez la femme ou une gynécomastie ou une baisse de la libido voire une impuissance chez l'homme n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Au total, l'étude EPHESUS a permis de mettre en évidence la spécificité de l'éplérénone ; cette spécificité à long terme n'est cependant pas établie.

6. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Au vu des données d'efficacité et de sécurité d'emploi soumises dans le cadre de cette demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, le rapport bénéfice/risque des spécialités INSPRA 25 mg et INSPRA 50 mg, comprimé pelliculé a été considéré comme favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée dans l'étude pivot EPHESUS sur la diminution de la « mortalité globale (toutes causes) » et sur le délai de survenue d'un « décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation d'origine cardiovasculaire » (critère composite), chez des patients présentant une insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde ;
- d'un profil de sécurité d'emploi considéré comme acceptable, à condition que le Résumé des Caractéristiques du Produit soit complété afin de refléter les données de sécurité d'emploi observées dans l'étude EPHESUS dans la population cible revendiquée.

7. CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au Laboratoire Pfizer pour les spécialités INSPRA 25 mg et INSPRA 50 mg, comprimé pelliculé : « *en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, 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* ».

Cette autorisation de Mise sur le Marché est justifiée par le rapport bénéfice/risque jugé favorable sur les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'étude EPHESUS. La posologie initiale recommandée est de 25 mg par jour, avec une augmentation posologique jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium. Le traitement par éplérénone doit normalement débuter entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit comporte en particulier des informations relatives aux risques associés à l'utilisation de ce nouvel inhibiteur très sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes, en particulier le risque d'hyperkaliémie. Enfin, la rubrique 5.1. décrit les principaux résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude EPHESUS.