



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 avril 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1er décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006)

MINIPRESS 1 mg, comprimé sécable

Boîte de 30, code CIP : 322 470-5

Boîte de 90, code CIP : 372 962-9

MINIPRESS 5 mg, comprimé sécable

Boîte de 30, code CIP : 322 471-1

Boîte de 90, code CIP : 372 961-2

Laboratoires DEXO

Prazosine chlorhydrate

C02CA01 (vasodilatateur périphérique alpha-bloquant)

Liste I

Date de l'A.M.M. : 08 avril 1981 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques

- « - Hypertension artérielle.
- Insuffisance ventriculaire gauche congestive.

Remarques

- L'efficacité de la prazosine dans l'insuffisance ventriculaire gauche de l'infarctus du myocarde récent n'est pas démontrée.
- L'insuffisance ventriculaire gauche légère ou moyenne isolée n'est pas une indication du produit.
- Traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud (primitifs ou secondaires).
- Traitement symptomatique de certaines manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne prostatique, notamment les pollakiuries en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie :
 - dans les cas où la chirurgie doit être différée. Toutefois, ce traitement ne devra pas retarder le diagnostic d'un obstacle prostatique relevant d'un traitement chirurgical.
 - au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et ce d'autant plus que le patient est plus âgé. »

Posologie

« La posologie est fonction de l'indication. La tolérance est meilleure si le traitement est institué à faible dose. Pendant la première semaine, la posologie est ajustée en fonction de la tolérance individuelle du malade. La posologie est augmentée progressivement jusqu'à obtention de la dose efficace. » (cf. annexe)

Données de prescriptions

Selon les données IMS (cumul mobil annuel août 2007), il a été observé 22 000 prescriptions de MINIPRESS. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

Réévaluation du Service Médical Rendu

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

1- Dans l'indication : « hypertension artérielle »

Selon les recommandations actualisées¹ sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle par la HAS en 2005 :

- La réduction du risque cardiovasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée (grade A) ».
- Cinq classes d'antihypertenseurs sont proposées en 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée : les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Ces cinq classes d'antihypertenseurs dits « majeurs » ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans les essais cliniques.
- En deuxième intention, une bithérapie sera instaurée en cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial.
- L'étape ultérieure est le recours à une trithérapie antihypertensive devant comprendre un diurétique thiazidique.
- Selon ces mêmes recommandations de la HAS, « Les alpha-bloquants n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie ».

¹ « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » HAS actualisation 2005.

- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques pour atteindre cet objectif tensionnel dont d'autres alpha-bloquants indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle.
- La prazosine est un alpha-bloquant commercialisée sous deux formes pharmaceutiques, MINIPRESS et ALPRESS LP.
- Concernant la tolérance, la prazosine peut exposer à un risque d'hypotension artérielle parfois sévère, surtout en début de traitement. Le RCP de la spécialité MINIPRESS indique que, dans le traitement de l'hypertension artérielle : *« Certains patients (un très faible pourcentage), notamment ceux qui reçoivent un traitement diurétique ou vasodilatateur, présentent une susceptibilité particulière au produit et répondent de façon très intense à la dose initiale de prazosine ou à l'occasion d'augmentation trop rapide des posologies. Des pertes de connaissance brutales, parfois prolongées, pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique ont été observées. Cet effet indésirable apparaît dans les 30 à 90 minutes suivant la dose initiale et est précédé de symptômes prémonitoires (vertiges, fatigue, sueurs). Il y a lieu en cas d'apparition de vertiges de prendre la position couchée. Ces manifestations cessent alors rapidement. Ce phénomène est transitoire. Cette réponse excessive paraît être en relation avec la dose administrée et non avec la gravité de l'hypertension. L'expérience clinique à ce jour montre que ces incidents sont réduits en fréquence et en intensité si la posologie recommandée est observée, en début de traitement. Le malade devra être précisément informé de la possibilité de survenue de ces incidents. La posologie sera clairement expliquée ».*

Afin d'éviter la survenue d'une hypotension artérielle sévère, l'instauration du traitement par MINIPRESS doit donc se faire « sous surveillance médicale attentive » et/ou nécessite une augmentation posologique prudente, c'est-à-dire par paliers de 1 semaine (cf. le RCP). MINIPRESS ne constitue pas à ce titre un recours utile pour obtenir un contrôle rapide de la pression artérielle.

Dans le cas de la spécialité ALPRESS, le RCP mentionne :

« Une hypotension orthostatique, de degrés de sévérité variables, peut occasionnellement se produire. Une attention particulière sera exercée chez les patients présentant des vertiges ou des malaises. »

Le schéma posologique d'ALPRESS à l'instauration du traitement permet d'atteindre une posologie efficace plus rapidement.

Le risque d'hypotension artérielle sévère apparaît plus élevée avec MINIPRESS qu'avec ALPRESS. Dans l'hypertension artérielle, si le recours à la prazosine est envisagée pour obtenir un contrôle tensionnel, il est préférable d'utiliser la spécialité ALPRESS. Par ailleurs, la forme à libération prolongée permet un traitement en 1 prise par jour pour ALPRESS contre 2 ou 3 prises par jour pour MINIPRESS.

Conclusion : Dans ces conditions, le service médical rendu de MINIPRESS 1 et 5 mg est insuffisant dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Note. Certains experts font état de l'utilisation de la prazosine à libération immédiate (MINIPRESS) dans le cadre de la préparation à la chirurgie du phéochromocytome pour contrôler l'hypertension artérielle péri-opératoire. La Commission prend acte de cette utilisation en milieu hospitalier spécialisé.

2- Dans l'Indication : « insuffisance ventriculaire gauche congestive ».

Selon le RCP de la spécialité : l'efficacité de la prazosine (MINIPRESS) dans l'insuffisance ventriculaire gauche de l'infarctus du myocarde récent n'est pas démontrée et l'insuffisance ventriculaire gauche légère ou moyenne isolée n'est pas une indication du produit.

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque fait appel à différents médicaments : inhibiteur de l'enzyme de conversion (et/ou sartan) ; diurétique thiazidique ou diurétique de l'anse, anti-aldostérone type spirinolactone, digoxine et bêta-bloquant,

notamment. Si la prescription en adjuvant d'un vasodilatateur est envisagée, l'isosorbide dinitrate ou un dérivé nitré est possible.

L'intérêt d'un vasodilatateur alpha-bloquant comme la prazosine (MINIPRESS) n'est pas établi ^{2, 3}.

Conclusion : MINIPRESS 1 et 5 mg n'ayant pas de place dans la stratégie thérapeutique, leur service médical rendu est insuffisant dans l'insuffisance ventriculaire gauche congestive.

3- Dans l'indication : « traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud (primitifs ou secondaires) » ^{4, 5, 6}.

Le syndrome de Raynaud se caractérise par des épisodes d'ischémie des doigts se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeur des doigts ou des orteils survenant notamment après une exposition au froid ou faisant suite à des émotions. Une sensation de froid, d'engourdissement ou des paresthésies des doigts accompagnent souvent la phase de pâleur ou de cyanose. Pendant la phase hyperémique, les sujets ressentent une douleur pulsatile en plus de la rougeur et de la chaleur. Le stress, l'utilisation d'engins vibrants ou la prise de médicaments tels que les bêta-bloquants ou les dérivés de l'ergot de seigle peuvent aussi être des facteurs déclenchants. Cette affection touche 5 à 10% des femmes et 3 à 5 % des hommes, plus particulièrement les sujets jeunes. L'évolution est bénigne le plus souvent. Les formes sévères sont rares, habituellement secondaires à une maladie systémique, particulièrement la sclérodermie. Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique). Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minime ; aucun traitement médicamenteux n'est alors nécessaire.

La prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales non médicamenteuses : arrêt du tabac ; protection contre le froid ; gestion du stress ; diminution de la consommation de caféine ; éviction des facteurs déclenchants (médicaments, engins vibrants, etc.) ; exercice physique.

Quand les mesures générales ont échoué, les inhibiteurs calciques sont utilisés pour soulager les symptômes, parmi lesquels la nifédipine per os (ADALATE) possède une AMM dans cette indication. En effet, des études ont démontré que l'utilisation de la nifédipine diminue la sévérité et la fréquence des accès de spasmes vasculaires et améliore le flux sanguin lors de l'exposition au froid chez 70 à 80% des patients. Aussi est-elle considérée comme le traitement médicamenteux de 1ère intention, à la dose de 30 à 60 mg/j. Dans les formes sévères avec troubles trophiques, l'iloprost par voie injectable (ILOMEDINE) peut être utilisée.

Les vasodilatateurs ne sont pas mentionnés dans les recommandations du National Health Service (NHS) 2006. La place de MINIPRESS dans la stratégie thérapeutique n'est pas établie. Il existe d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux pour la prise en charge de cette affection.

Conclusion : le service médical rendu de MINIPRESS 1 et 5 mg dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud est insuffisant.

² Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. N Engl J Med 1986 ;314 :1547-52.

³ ESC Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). The European Society of Cardiology, 2005.

⁴ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002.

⁵ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006.

⁶ Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

4- Dans l'indication : « traitement symptomatique de certaines manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne prostatique, notamment les pollakiuries en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie :

- dans les cas où la chirurgie doit être différée. Toutefois, ce traitement ne devra pas retarder le diagnostic d'un obstacle prostatique relevant d'un traitement chirurgical.
- au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et ce d'autant plus que le patient est plus âgé ».

Selon les recommandations pour la pratique clinique faite par l'ANAES (2003⁷) pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate :

- L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) se définit anatomiquement par une augmentation de la taille de la prostate non due à un cancer, et histologiquement par une hyperplasie de la zone transitionnelle de la prostate. Elle peut entraîner des symptômes dits irritatifs (pollakiurie, impériosité mictionnelle) et/ou obstructifs (dysurie, diminution du jet, gouttes retardataires).

- L'HBP est la cause la plus fréquente de troubles urinaires du bas appareil urinaire (TUBA) chez l'homme de plus de 50 ans. Il n'y a pas de parallélisme anatomo-clinique entre la sévérité des TUBA et le volume de l'HBP (accord professionnel). L'HBP n'augmente pas le risque de cancer prostatique.

- Il n'existe pas dans la littérature de données permettant de standardiser le traitement de l'HBP symptomatique non compliquée. Il est recommandé d'informer le patient des modalités existantes afin d'aboutir à une décision partagée par le médecin et le malade (accord professionnel). L'abstention thérapeutique peut être proposée aux patients dont la gêne symptomatique est légère ou considérée comme acceptable (accord professionnel). Devant l'apparition d'une rétention aiguë d'urine récidivante, d'une rétention chronique avec mictions par regorgement, de calculs vésicaux, de diverticules vésicaux symptomatiques ou d'une insuffisance rénale liée à l'HBP, il est recommandé de proposer un traitement chirurgical de l'HBP (accord professionnel). Pour les autres complications (hématurie, infection urinaire, diverticules non symptomatiques) il est recommandé de traiter l'HBP. Le traitement peut être médical ou chirurgical (accord professionnel). En dehors des complications, il n'existe pas d'indications formelles à un traitement chirurgical ou médical. Les résultats fonctionnels du traitement chirurgical semblent d'autant plus satisfaisants que la symptomatologie initiale est sévère (accord professionnel).

- Il existe trois classes thérapeutiques pour le traitement médical de l'HBP symptomatique : alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, phytothérapie :

- Il n'y a pas d'essai de méthodologie satisfaisante permettant d'établir la supériorité de l'une de ces trois classes thérapeutiques dont l'efficacité est qualifiée de modérée par l'AFSSAPS;

Cas des alpha-bloquants :

- Les alpha-bloquants peuvent être proposés pour traiter les TUBA en rapport avec l'HBP (grade B). Ils sont significativement plus efficaces que le placebo. La supériorité de l'un ou l'autre des alpha-bloquants n'a pas été démontrée. Leurs effets secondaires sont peu fréquents et entraînent rarement l'arrêt du traitement.

- Cependant, selon ces recommandations, la prazosine ne présente pas de résultat probant en termes d'efficacité dans cette indication et ses effets indésirables cardiovasculaires sont significatifs.

Conclusion : Le service médical rendu de MINIPRESS 1 et 5 mg est insuffisant dans traitement symptomatique de certaines manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne prostatique, notamment les pollakiuries en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie.

⁷ « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate » ANAES, Mars 2003.

Conclusion générale : le service médical rendu de MINIPRESS est insuffisant pour justifier sa pris en charge. Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables.