



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

13 décembre 2006

**GUTRON 2,5 mg, comprimé**

**Boite de 30, code CIP : 348 257-8**

**Boite de 90, code CIP : 348 255-4**

**Laboratoire NYCOMED**

Midodrine (chlorhydrate de)

liste II

Date de l'AMM : 16/06/1992

Date des derniers rectificatifs d' AMM : 05/05/2004

Sortie réserve hospitalière : 15 juin 2004

Spécialité inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 17 mars 1993 (JO du 28 août 1993).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale suite à la levée de réserve hospitalière en date du 11 décembre 1997.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Midodrine (chlorhydrate de)

### 1.2. Indications

Traitement de l'**hypotension orthostatique sévère** survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...).

### 1.3. Posologie

Voie orale. La prise du médicament doit se faire de préférence avant le lever et est à éviter au moment du coucher. Il est essentiel d'adapter la posologie en fonction de la sensibilité des patients et du rapport bénéfice/risque.

Pour obtenir la posologie individuelle optimale, le traitement doit débuter à la posologie de 2,5 mg par prise en 2 ou 3 prises par jour. Si nécessaire, la posologie peut être ajustée chaque semaine en augmentant chaque prise de 2,5 mg jusqu'à obtention d'une réponse clinique optimale.

La majorité des patients répond à une posologie inférieure à 30 mg/jour en 3 à 4 prises. Pour obtenir la meilleure tolérance et acceptabilité des patients, il est nécessaire d'utiliser la dose efficace la plus faible.

La posologie de 40mg/jour ne doit pas être dépassée. Le traitement doit être associé à des moyens non médicamenteux mécaniques classiques (bas à varice, régime salé...).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

C Système cardio-vasculaire  
01 Traitement cardiaque  
C Stimulant cardiaque  
A Agent adrénergique et dopaminergique  
17 midodrine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les médicaments hypertenseurs sympathomimétiques :

- PRAXINOR : théodrénaline, cafédrine (SMR insuffisant, avis du 10/05/2006).
- EFFORTIL : étiléphrine (non remboursé, SMR Insuffisant)
- HEPT-A-MYL : heptaminol (non remboursé, SMR Insuffisant)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Dihydroergotamine ; SEGLOR, IKARAN, TAMIK et leurs génériques (SMR insuffisant pour cette indication lors de la réévaluation du SMR en 2001).
- Fludrocortisone : disponible sous forme de préparation magistrale hospitalière, sans AMM en France et citée dans des recommandations européennes comme traitement pouvant être utilisé dans la prise en charge de l'hypotension artérielle.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé 16 études dont 10, randomisées, précédemment analysées et synthétisées dans l'avis du 20 novembre 1998 :

- 6 études versus placebo.
- 4 études versus comparateur actif,

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par la firme.

#### 3.1. Etudes versus placebo

Parmi les 6 études randomisées versus placebo, deux (études IVB3, et IVB16) réalisées sur des populations de moins de 20 patients ne seront pas décrites dans cet avis.

En l'absence de test statistique disponible, l'étude IVB11 ne sera également pas décrite.

- Etude IVB6 (Gilden et al.) :

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine 10mg pendant un jour chez 70 patients avec hypotension orthostatique modérée à sévère d'origine idiopathique.

#### Efficacité :

Les critères principaux d'évaluation ont été :

- l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) debout 1 et 3 minutes après passage en position debout,
- l'amélioration des symptômes cliniques de l'hypotension.

Tous les patients randomisés ont été traités par midodrine pendant 1 jour et seuls les patients répondeurs ont été évalués (n=53), ce qui constitue un biais de sélection.

Les critères d'évaluation des symptômes cliniques ne sont pas explicités.

#### Résultats :

- *PAS après passage en position debout :*

A 1 minute, la PAS a été augmentée sous midodrine par rapport au placebo [72,6±3,8mmHg à 104,2±8,5mmHg, (47%) versus 75,2±4,6mmHg à 89,2±6,3mmHg, (21%)], p<0,05.

A 3 minutes, la comparaison statistique des résultats n'a pas été effectuée.

- *Symptômes cliniques de l'hypotension* (vertiges, tremblements, lipothymie...) : en l'absence d'information disponible sur les modalités d'évaluation de ces symptômes, les résultats ne sont pas pris en compte

#### Tolérance :

15,6% des patients sous midodrine ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des fourmillements, du prurit et une piloérection (9,4%). Aucune donnée sous placebo n'est disponible.

- Etude IVB7 (Low et al. 1997)<sup>1</sup> :

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine 10mg, 3 fois par jour, chez 171 patients avec hypotension orthostatique neurogène traités pendant 6 semaines (1<sup>ère</sup> semaine en simple-aveugle sous placebo, semaines 2, 3 et 4 en double-aveugle midodrine ou placebo, semaines 5 et 6 wash-out sous placebo).

*Note : Les patients inclus représentent une population particulière et peu fréquente : patients avec un âge peu avancé et sans antécédent cardio-vasculaire.*

---

<sup>1</sup> Low et al. "Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension", JAMA april 2, 1997-vol244 n°13 : 1046-51.

### Efficacité :

Les critères principaux d'évaluation ont été :

- l'augmentation de la PAS et de la PAD après passage en position debout,
- l'amélioration des symptômes cliniques de l'hypotension.

### Résultats :

Après 3 semaines, la midodrine a permis d'augmenter significativement par rapport au placebo:

- la PAS après passage en position debout (19,5 à 22,4 mmHg versus 3,5 à 6 mmHg,  $p < 0,01$ ),
- la PAD après passage en position debout (11,1 à 13,3 mmHg versus 1,3 à 4,3 mmHg,  $p < 0,01$ ).

*Symptômes cliniques de l'hypotension* (vertiges, tremblements, lipothymie...) : en l'absence d'information disponible sur les modalités d'évaluation de ces symptômes, les résultats ne sont pas pris en compte.

### Tolérance :

Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe midodrine que dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ ). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des prurits (12% versus 2%), des pilorérections (13% versus 0%), une rétention urinaire (6% versus 0%), des paresthésies (17% versus 5%) et une hypertension artérielle en position couchée (6% versus 0%).

### • Etude IVB15 (Jankovic et al. 1993)<sup>2</sup> :

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine 2,5, 5 et 10mg et du placebo, 3 fois par jour chez 94 patients avec hypotension orthostatique traités pendant deux périodes de 4 semaines avec une période de wash-out d'une semaine entre les deux périodes.

### Efficacité :

Les critères principaux d'évaluation ont été :

- l'augmentation de la PAS après passage en position debout,
- l'amélioration des symptômes cliniques de l'hypotension (vertiges, lipothymie, syncope...).

### Résultats :

Une heure après la prise, la PAS après passage en position debout a été significativement augmentée sous midodrine 10mg par rapport au placebo [22mmHg ( $28\% \pm 6$ ) versus 3mmHg ( $4\% \pm 4$ ),  $p < 0,001$ ].

*Symptômes cliniques de l'hypotension* (vertiges, tremblements, lipothymie...) : en l'absence d'information disponible sur les modalités d'évaluation de ces symptômes, les résultats ne sont pas pris en compte.

### Tolérance :

27% (20/74) des patients sous midodrine et 22% (5/23) des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été un prurit (13,5% versus 2%) et une hypertension artérielle en position couchée (8% versus 1%).

---

<sup>2</sup> Jankovic et al. « Neurogenic orthostatic hypotension : a double-blind, placebo-controlled study with midodrine » The American Journal of Medicine, July 1993, vol 95 : 38-48.

### **3.2. Etudes versus comparateur actif**

Le laboratoire a déposé 4 études versus comparateur actif :

- 2 études versus éphédrine 6mg (IVB1 Tarazi et al:et IVB12 Conolly et al.),
- 1 étude versus dihydroergotamine (DHE) 5 à 20mg (IVB5 Vinik et al.),
- 1 étude versus fludrocortisone 0,1mg (IVB2 Yahr et al.).

Ces études de qualité méthodologique insuffisante et ayant porté sur des effectifs très limités ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la midodrine par rapport aux comparateurs.

Des tableaux résumés figurent en pièces jointes à l'avis.

### **3.3. Effets indésirables**

La commission regrette l'insuffisance des données présentés sur les effets indésirables de la midodrine dans le cadre de ces essais cliniques.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont de type adrénérique : sensation de froid, fourmillements, mictions impérieuses, exanthèmes.

Des hypertensions en position couchée sont fréquentes au cours du traitement de l'hypotension orthostatique sévère au long cours.

Une bradycardie et des troubles de la conduction ont été décrits lors de l'association du midodrine aux digitaliques.

### **3.4. Conclusion**

Les sept études décrites dans cet avis ont évalué l'efficacité et la tolérance de GUTRON par rapport au placebo et à trois comparateurs actifs (éphédrine, DHE et fludrocortisone) chez des patients avec hypotension orthostatique

Dans les trois études versus placebo, une amélioration statistiquement significative de la PAS après passage en position debout a été observée sous midodrine avec des quantités d'effet différentes selon les études (de 19,5 à 31,6mmHg sous midodrine versus 3 à 14mmHg sous placebo) mais les populations étudiées ne sont pas décrites avec précision en termes de sévérité.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques des études réalisées versus comparateurs actifs, aucune conclusion formelle sur l'efficacité comparée de la midodrine par rapport à ces comparateurs ne peut être donnée.

De plus, la pertinence des comparateurs choisis dans les études versus comparateurs actifs est discutable. En effet, les spécialités à base d'éphédrine disponibles sur le marché sont réservées à l'usage hospitalier et se limitent à des formes injectables dont l'efficacité n'a pas été évaluée dans les études précitées.

La commission regrette l'absence d'étude évaluant l'impact du traitement par GUTRON sur la mortalité cardiovasculaire ou sur les complications de l'hypotension orthostatique (notamment les hospitalisations).

## **4 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon les données fournies par le laboratoire, environ 57 000 boîtes de GUTRON 2,5mg, boîte de 30 comprimés et 74 000 boîtes de GUTRON 2,5mg, boîte de 90 comprimés ont été utilisées à l'hôpital en 2005.

La posologie moyenne est de 10mg/jour soit 4 comprimés.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

L'hypotension orthostatique sévère est une maladie grave et invalidante qui, en raison du risque de chutes, peut entraîner des complications et altérer la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables dans ces indications est important.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'hypotension orthostatique sévère symptomatique survenant dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives n'est pas quantifiable.

La réduction des chutes chez les personnes âgées, notamment celles liées à l'hypotension orthostatique, constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO) dont la réponse n'est pas nécessairement médicamenteuse.

Aucune donnée disponible ne permet de quantifier l'impact de GUTRON sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'hypotension orthostatique sévère ou sur l'amélioration de la qualité de vie. Une prescription inappropriée de GUTRON liée à la sortie de réserve hospitalière et exposant certains patients à un risque augmenté d'accident vasculaire ne peut être écartée, particulièrement chez les patients très âgés, à risque vasculaire élevé ou chez les patients diabétiques, qui n'ont pas fait l'objet d'études avec GUTRON.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour GUTRON.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important chez les patients avec hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...).

### 5.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de la demande d'inscription en ville, la Commission considère que l'apport thérapeutique de GUTRON dans la prise en charge des patients avec hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...), reste important.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hypotension orthostatique est définie par la baisse de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la diastolique d'au moins 10 mmHg, accompagnée ou non de symptômes, survenant lors du passage de la position allongée à la position debout.

Les causes d'hypotension orthostatique sont multiples : médicaments, maladies endocriniennes, hypovolémie, vieillissement, infections bactériennes, maladies neurologiques, maladies cardiaques.

Ainsi, avant l'instauration du traitement, les causes de l'hypotension orthostatique doivent être identifiées.

Les hypotensions orthostatiques iatrogènes (principalement dues aux antihypertenseurs, aux psychotropes et aux anti-parkinsonniens) sont habituellement réversibles à l'arrêt ou à l'adaptation du traitement.

Selon les recommandations européennes (Société Européenne de Cardiologie 2004 et European Federation of Neurological Societies 2006), la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypotension orthostatique repose, dans un premier temps, sur l'élimination des médicaments sédatifs ou favorisant l'hypotension orthostatique et de l'alcool.

En dehors d'une cause iatrogène, les principaux éléments de la prise en charge de l'hypotension orthostatique consistent en des mesures hygiéno-posturales qui consistent à :

- éviter la station debout prolongée, favoriser les mouvements de jambes et surélever la tête du lit,
- favoriser un régime riche en sel et en eau, la fragmentation des repas à faible teneur en glucides.

Les bas ou collants de contention peuvent également être employés.

Ces mesures sont, dans de rares cas, insuffisantes et le traitement repose alors sur l'utilisation de la fludrocortisone. Un bénéfice supplémentaire peut être obtenu avec des agents augmentant les résistances périphériques. La midodrine (GUTRON) est d'un intérêt particulier en raison des données généralement positives des essais cliniques menés avec cette molécule (niveau B).

Dans la pratique, GUTRON et fludrocortisone sont très rarement prescrites dans l'hypotension orthostatique banale et beaucoup plus fréquemment dans l'hypotension orthostatique neurogène. Le choix entre les deux molécules est souvent fonction de leurs contre-indications respectives.

Ainsi, du fait de son effet vasoconstricteur puissant, l'utilisation de la midodrine est notamment contre-indiquée en cas d'HTA ou de risque vasculaire élevé. La fludrocortisone est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque (Pathak 2005).

Par ailleurs, l'effet de la midodrine ayant été insuffisamment étudié chez le diabétique, l'utilisation de la fludrocortisone sera préférée dans le meure où il existe des essais en faveur de son efficacité chez ce type de patients.

#### **5.4. Population cible**

La population cible est représentée par les patients avec une hypotension orthostatique nécessitant un traitement médicamenteux notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives.

La majorité des patients est représentée par les parkinsoniens.

Selon la rapport de la CNAM 2001, le taux de prévalence de la maladie de Parkinson traitée était de 241 pour 100 000, soit environ 143 000 personnes.

Environ 15 à 20% des patients parkinsoniens pourraient présenter une hypotension orthostatique nécessitant une prise en charge médicamenteuse (avis d'expert).

La population cible de GUTRON est donc comprise entre 21 000 et 29 000 patients.

#### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux chez les patients avec hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...) aux posologies de l'AMM.

La commission recommande que la prescription initiale de GUTRON soit effectuée en milieu hospitalier.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Etudes	Méthodologie	Effectif et PA à l'inclusion	Critères de jugement principaux	Résultats d'efficacité	p	Tolérance	Limites méthodologiques
IVB1	Etude contrôlée versus <u>éphédrine 6mg</u> et placebo randomisée, en double-aveugle, croisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine chez des patients avec hypotension orthostatique idiopathique sévère sur deux périodes de 3 à 5 jours et un wash-out de 4 jours	N=8 PA debout : 89,2/63,5mmHg	Augmentation de la PAS debout après 1 minute	<u>PA debout</u> : augmentation de +16,4/5mmHg sous midodrine vs +1,2/-0,4mmHg sous éphédrine	p<0,05	L'effet indésirable le plus fréquent a été l'hypertension (2/8 patients dans chaque groupe)	Très faible effectif Schéma expérimental croisé
IVB12	Etude contrôlée versus <u>éphédrine 6mg</u> et placebo randomisée, en double-aveugle, croisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine chez des patients avec hypotension orthostatique sévère sur deux périodes de 3 à 5 jours et un wash-out de 2 jours.	N=22 randomisés N=8 patients analysés PA debout : 95,5/59mmHg PA assis : 95,5/59mmHg PA couché : 131,3/76,4mmHg,	Augmentation de la PA debout, assise et couchée	<u>PA debout</u> : aucune augmentation n'a été observée. <u>PA assise</u> : augmentation de 7,1/7,1mmHg sous midodrine par rapport à l'état initial versus placebo. Aucun résultat versus éphédrine. <u>PA couchée</u> : pas d'augmentation significative sous midodrine par rapport : - à l'état initial, - au placebo, - à l'éphédrine.	p=0,02 p=0,05 ND  NS NS NS	Effets indésirables - 2 patients sous midodrine - 4 patients sous éphédrine, - 2 sous placebo  Hypertension chez un patient sous midodrine	Très faible effectif Exclusion de 14 patients avant l'analyse  Schéma expérimental croisé



Etudes	Méthodologie	Effectif et PA à l'inclusion	Critères de jugement principaux	Résultats d'efficacité	p	Tolérance	Limites méthodologiques
IVB5	Etude contrôlée versus <u>DHE</u> 5 à 20mg et placebo en double-aveugle, croisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine 2,5 à 10mg chez des patients avec hypotension orthostatique sévère sur deux périodes de 3 à 5 jours avec une période de wash-out de 2 jours	N=11 randomisés N=9 analysés  PA à l'inclusion non disponible	Augmentation de la PA debout et couchée   Amélioration de la capacité à maintenir la position debout	<u>PA debout</u> : aucune amélioration n'a été observée <u>PAS couchée</u> : augmentation *128 ± 13mmHg sous midodrine *120 ± 19mmHg sous placebo Augmentation de 122 ± 15mmHg sous DHE mais <u>Capacité à maintenir la position</u> : amélioration chez - 3 des 5 patients évalués pour ce critère sous midodrine (60%) - 40 à 60% des patients sous DHE, - et chez 40% des patients sous placebo	p<0,05  ND  ND  ND	Hypertension : 3/9 patients sous midodrine et DHE.	Très faible effectif  Schéma expérimental croisé  Absence de test statistique versus DHE  Absence de données sur les chiffres tensionnels à l'inclusion

Etudes	Méthodologie	Effectif et PA à l'inclusion	Critères de jugement principaux	Résultats d'efficacité	p	Tolérance	Limites méthodologiques
<u>IVB2</u>	<p>Etude contrôlée versus fludrocortisone 0,1mg et placebo randomisée, en double-aveugle, croisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la midodrine chez des patients avec hypotension orthostatique et troubles du système nerveux autonome sur 6 périodes :</p> <p>1/ wash-out (4 à 8 jours),  2/ recherche de posologie optimale de midodrine (6 à 16 jours),  3/ midodrine à posologie constante (4 à 6 jours),  4/ midodrine + fludrocortisone ou placebo + fludrocortisone (5 à 8 jours),  5/ placebo + fludrocortisone (2 jours),  6/ placebo + fludrocortisone ou midodrine + fludrocortisone (6 à 12 jours).</p> <p>Les phases 4 et 6 ont constitué l'essai randomisé en double-aveugle.</p>	<p>N=7</p> <p>PA à l'inclusion non disponible</p>	<p>Augmentation de la PAS debout après 2 minutes</p>	<p>PAS debout : +11,4mmHg sous groupe midodrine + fludrocortisone mais aucune différence versus fludrocortisone + placebo.</p>	<p>NS</p>	<p>Prurits transitoires : 2 sous midodrine</p>	<p>Très faible effectif</p> <p>Schéma expérimental en essai croisé</p> <p>Absence de données sur les chiffres tensionnels à l'inclusion</p>

