



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

ADIXONE 50 µg, comprimé
Boîte de 30 (CIP : 390 604.3)
Boîte de 60 (CIP : 390 606.6)
Boîte de 90 (CIP : 390 607.2)
Boîte de 120 (CIP : 390 608.9)

Laboratoires GENOPHARM

Fludrocortisone

Code ATC : H02AA02

Liste I

Date de l'AMM : 04 décembre 2008 (nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fludrocortisone

1.2. Originalité

ADIXONE est la première spécialité pharmaceutique à base de fludrocortisone dosée à 50 µg ayant une AMM dans le traitement minéralocorticoïde substitutif de l'insuffisance corticosurrénale de l'adulte et de l'enfant en association à un glucocorticoïde ; elle se substituera à la préparation hospitalière Fludrocortisone AP-HP, disponible en France depuis 1972. A la différence de la préparation hospitalière, l'obtention de l'AMM permet la mise à disposition de la fludrocortisone en ville comme à l'hôpital.

1.3. Indications

« Traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire quelle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde ».

1.4. Posologie

« Nouveau-né et pendant la première année : 50 à 200 microgrammes par jour, et exceptionnellement 200 à 300 microgrammes par jour.

Adulte et enfant de plus de 2 ans : 50 à 200 microgrammes par jour.

La posologie de fludrocortisone doit être ajustée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie, de la natrémie et de l'activité de la rénine plasmatique qui doit se situer dans la limite supérieure de la normale.

La posologie devra être régulièrement réévaluée au cours du traitement. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

| | | |
|---------|---|--|
| H | : | Hormones systémiques (hormones sexuelles et insulines exclues) |
| H02 | : | Corticostéroïdes à usage systémique |
| H02A | : | Corticostéroïdes à usage systémique |
| H02AA | : | Minéralocorticoïdes |
| H02AA02 | : | Fludrocortisone |

2.1.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe aucune autre spécialité à base de fludrocortisone administrée par voie orale.

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicament à même visée thérapeutique.

Note :

- autre minéralocorticoïde : SYNCORTYL (désoxycortone), solution injectable IM à 10 mg/ml est indiqué dans « substitution minéralocorticoïde de l'insuffisance surrénale aiguë »
- les glucocorticoïdes : spécialités à base d'hydrocortisone sont indiquées dans l'insuffisance surrénale (primitive, aiguë, transitoire du nouveau-né, hyperplasie congénitale des surrénales avec ou sans syndrome de perte de sel).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'AMM de la fludrocortisone (ADIXONE), principe actif dont l'usage est bien établi, repose sur un dossier bibliographique comprenant sept études publiées entre 1979 et 1996, réalisées sur un faible nombre de patients (4 à 23), et qui n'avaient pas pour objectif d'évaluer l'efficacité.

Présentation des études

Quatre études^{1,2,3,4} ont été réalisées chez des adultes ayant une insuffisance corticosurrénalienne primaire, essentiellement la maladie d'Addison, et recevant un traitement substitutif glucocorticoïde (hydrocortisone 20-40 mg/j ou acétate de cortisone 37,5-75 mg/j) et minéralocorticoïde (fludrocortisone 25 à 300 µg/j) depuis plusieurs mois ou plusieurs années.

Ces études avaient pour objectif :

- d'évaluer l'intérêt de mesurer l'Atrial Natriuretic Peptide et la rénine dans le suivi d'un traitement minéralocorticoïde dans la maladie d'Addison ;
- de rechercher les meilleurs paramètres biologiques permettant de détecter tout surdosage de minéralocorticoïde ;

¹Cohen N. et al. Atrial Natriuretic Peptide and Plasma Renin Levels in Assessment of Mineralocorticoid Replacement in Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(4): 1411-1415.

²Thompson Dg et al. Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. Clin Endocrinol 1979; 10(5): 499-506.

³Flynn MD et al. Oedema in patients with Addison's disease on replacement therapy: glucocorticoid excess and mineral corticoid deficiency? Q J Med 1994; 87 (7): 437- 441.

⁴Fiad TM et al. The role of plasma rennin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996; 45: 529- 534.

⁵Lopes LA et al. Should we monitor more closely the dosage of 9 alpha-fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia? J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11(6):733-737.

⁶Hughes I A et al. Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt-losing congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1979; 54(5):350-355.

⁷Hochberg Z et al. Requirement of mineralocorticoid in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta- hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63(1):36-40.

- de vérifier, chez des patients ayant des œdèmes, la bonne adaptation du traitement glucocorticoïde et minéralocorticoïde par mesure de la rénine et du cortisol plasmatiques ;
- de montrer l'utilité de la mesure de la rénine plasmatique comme index d'ajustement du traitement par fludrocortisone.

Trois études^{5,6,7} ont été réalisées chez des enfants et adolescents (4-15) atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. Ces études avaient pour objectif :

- d'évaluer l'intérêt d'une surveillance étroite de la dose de fludrocortisone chez des patients ayant un déficit en 21 β – hydroxylase avec perte de sel ;
- de comparer l'impact d'une restriction sodée et d'un traitement par la fludrocortisone sur les concentrations sériques en 17-OH- progesterone et testostérone chez des patients ayant un déficit en 21 β – hydroxylase ;
- d'évaluer le besoin en minéralocorticoïde dans l'hyperplasie congénitale due à un déficit en 11 β – hydroxylase.

Ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la fludrocortisone dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne primaire et secondaire.

3.2. Tolérance

Peu de données sont issues des études publiées en raison du faible nombre de patients inclus. Cependant, du fait d'une utilisation sous forme de préparation hospitalière depuis plus de 30 ans en France (60 000 comprimés dispensés soit environ 4 000 patients traités chaque année) la tolérance de la fludrocortisone est bien connue. Ses effets indésirables sont liés à son activité minéralocorticoïde (rétention hydrosodée, hypokaliémie); ils disparaissent après ajustement de la posologie (recherche de la dose efficace la plus faible). Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, faiblesse musculaire, prise de poids et œdèmes, hypokaliémie.

Une unité de pharmacovigilance des préparations hospitalières a été créée en 1994 à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Depuis la mise en place de cette unité, la fludrocortisone a fait l'objet de 5 notifications spontanées d'événements indésirables (2 cas de troubles confusionnels, un cas de diarrhée, un cas d'hypokaliémie, un cas de vertiges).

3.3. Conclusion

Les 7 études présentées par le laboratoire ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la fludrocortisone et d'ADIXONE en particulier. Cependant, la fludrocortisone est une substance dont l'usage médical est bien établi. Elle est indispensable à la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, quelle qu'en soit l'étiologie, et de l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire lorsque la substitution minéralocorticoïde est justifiée.

Sa tolérance est satisfaisante dès lors que la posologie est adaptée. Sa mise à disposition en ville améliorera la prise en charge des patients.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'insuffisance corticosurrénalienne résulte d'un déficit de production des hormones corticosurrénales (glucocorticoïde et/ou minéralocorticoïde). En l'absence de traitement, elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

La fludrocortisone, en association à un glucocorticoïde, est un traitement substitutif indispensable de l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, quelle qu'en soit l'étiologie, et de l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire lorsque la substitution minéralocorticoïde est justifiée.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt de Santé Publique

L'insuffisance corticosurrénalienne de l'adulte et de l'enfant est une affection grave, susceptible d'engager le pronostic vital en absence de traitement, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO*, Plan Maladies Rares, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

En se substituant à un traitement par fludrocortisone, certes indispensable, mais déjà existant, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité (épisodes d'insuffisance surrénale aiguë) et de qualité de vie pour la spécialité ADIXONE.

La spécialité ADIXONE ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Concernant l'impact sur le système de santé, la spécialité ADIXONE, de par sa mise à disposition en ville, simplifiera l'accès des patients aux soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité ADIXONE.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par ADIXONE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité ADIXONE se substituera à la préparation hospitalière « fludrocortisone AP-HP ». Elle est indispensable à la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne de l'adulte et de l'enfant. A ce titre, la Commission de la Transparence considère qu'elle conserve l'apport thérapeutique majeur de la préparation hospitalière.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne repose sur l'administration des hormones déficitaires :

- l'hydrocortisone pour corriger le déficit en glucocorticoïdes ;
- la fludrocortisone pour corriger le déficit en minéralocorticoïdes lorsqu'il est établi.

Place de la fludrocortisone (ADIXONE)

La fludrocortisone est un analogue de l'aldostérone. Elle doit systématiquement être associée à l'hydrocortisone dans le traitement des insuffisances corticosurrénales, car aux posologies usuelles son activité glucocorticoïde est trop faible pour être utilisée en monothérapie.

Dans l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, la fludrocortisone constitue le traitement substitutif indispensable. Son indication dans l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire n'est toutefois pas systématique mais dépend de la présence et de l'importance du déficit en minéralocorticoïde (avis d'experts).

ADIXONE est la première spécialité pharmaceutique à base de fludrocortisone par voie orale à obtenir une AMM en France, elle se substituera à la préparation hospitalière disponible depuis 1972. L'obtention de l'AMM, en permettant la mise à disposition en ville de la fludrocortisone va simplifier l'accès des patients aux soins.

Sa posologie doit être ajustée à la pression artérielle, la kaliémie, la natrémie et l'activité rénine plasmatique qui doit se situer dans la limite supérieure de la normale. Elle doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une hypertension artérielle sévère mal équilibrée et une insuffisance cardiaque sévère (cf.RCP).

4.4. Population cible

Selon son libellé d'indication AMM, la population cible d'ADIXONE correspond aux patients ayant une insuffisance corticosurrénalienne, primaire quelle qu'en soit l'étiologie ou secondaire. Les étiologies de l'insuffisance corticosurrénalienne étant diverses : auto-immune, infectieuse, tumorale, surrénalectomie bilatérale, corticothérapie prolongée..., il est difficile de quantifier avec précision la population concernée par cette indication.

Selon les experts, la population la plus susceptible de tirer bénéfice d'un traitement par ADIXONE est représentée par les patients ayant une insuffisance corticosurrénalienne primaire principalement maladie d'Addison et ceux ayant une forme classique (à révélation néonatale) d'hyperplasie congénitale des surrénales.

La prévalence de la maladie d'Addison peut être estimée selon les données épidémiologiques européennes disponibles entre 100 et 110 cas par million d'habitants, la population ayant la maladie d'Addison peut donc être estimée entre 6 400 et 7 000 patients.

La prévalence de la forme classique de l'hyperplasie congénitale est, selon la base de données Orphanet, estimée à 1 pour 15 000 soit 4 200 patients.

Au total, la population cible théorique d'ADIXONE 50 µg comprimé sécable est d'environ 10 000 patients (avis d'expert).

A titre indicatif, la population traitée actuellement par la préparation hospitalière de fludrocortisone est estimée, selon les données de l'AGEPS, à 4 000 patients par an.

La population cible réelle devrait donc être comprise entre 4 000 et 10 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Note : le développement de présentations à 10 µg et 100 µg est en cours.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%