

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

MINIPRESS 1 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 322 470-5)

B/90 (CIP : 372 962-9)

MINIPRESS 5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 322 471-1)

B/90 (CIP : 372 961-2)

Laboratoires LAPHAL Industries

DCI	Prazosine LI
Code ATC (2011)	C02CA01 (antihypertenseurs adrénolytiques à action périphérique / alpha bloquants)
Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Hypertension artérielle. »

SMR	Le service médical rendu par MINIPRESS (prazosine LI) reste insuffisant dans le traitement de l'hypertension artérielle.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (nationale) ; MINIPRESS : 8 avril 1981
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2011 C Système cardio-vasculaire C02 Antihypertenseurs C02C Agents antiadrénergiques, action périphérique C02CA Agents bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques C02CA01 Prazosine

02 CONTEXTE

Dans son avis de demande de renouvellement d'inscription de MINIPRESS (prazosine à libération immédiate) en date du 30 avril 2008, la Commission de la transparence avait estimé que son service médical rendu était insuffisant ; cette conclusion a été confirmée dans l'avis de radiation suite à la demande conjointe de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale, conformément aux articles R.163-19/6° et R.163-7 du code de la sécurité sociale, en date du 22 juin 2011.

En date du 7 mai 2012, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé ont conjointement saisi la Commission afin qu'elle réévalue le service médical rendu par les spécialités ALPRESS LP 2,5 et 5 mg. Un avis relatif à ALPRESS (prazosine LP) en date du 18 juillet 2012 a été rendu et la Commission a estimé que le SMR était important.

En date du 3 décembre 2012, le Ministre des affaires sociales et de la Santé a informé les laboratoires Laphal Industries, exploitant de MINIPRESS, de son intention de radier cette spécialité ; le laboratoire a alors contesté le bien fondé de cette radiation sur la base de l'avis rendu à leur concurrent, ALPRESS.

Dans ce contexte, et dans un souci d'équité, la Commission a souhaité réévaluer conjointement le SMR des spécialités à base de prazosine dans l'indication « hypertension artérielle », ALPRESS et MINIPRESS, objet du présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Hypertension artérielle.

Insuffisance ventriculaire gauche congestive.

Remarque :

- 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 post-mictionnel 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. »

Le présent avis porte uniquement sur l'indication « hypertension artérielle ». Le SMR insuffisant rendu pour les autres indications ne sera pas réévalué.

04 POSOLOGIE

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

Hypertension artérielle

La prazosine peut être utilisée seule ou en association avec un diurétique et/ou d'autres médicaments antihypertenseurs.

Le traitement de l'hypertension artérielle sera commencé avec les comprimés à 1 mg.

La première dose à 0,5 mg sera administrée le soir au coucher.

L'augmentation de la posologie en fonction de la réponse clinique doit être réalisée par paliers, tous les deux ou trois jours, sous surveillance médicale attentive.

Le schéma de traitement ci-dessus est habituellement utilisé en milieu hospitalier et permet l'augmentation la plus rapide de la posologie.

L'expérience pratique en traitement ambulatoire permet de préconiser le schéma décrit ci-après. Il est plus facilement accepté par le malade et favorise donc une meilleure observance de la phase initiale du traitement.

- Phase d'initiation:

Commencer le traitement à raison de:

		le matin	le soir au coucher
1 ^{er} jour	0,5 mg	-	½ comprimé soit 0,5 mg
1 ^{ère} semaine du 2 ^{ème} au 7 ^{ème} jour	1 mg	½ comprimé soit 0,5 mg	½ comprimé soit 0,5 mg
2 ^{ème} semaine	2 mg	1 comprimé soit 1 mg	1 comprimé soit 1 mg
3 ^{ème} semaine	3 mg	1 comprimé ½ soit 1,5 mg	1 comprimé ½ soit 1,5 mg

- Poursuite de la thérapeutiqueRevoir le malade. La décision d'une nouvelle augmentation de la posologie et des modalités de cette augmentation seront fonction des résultats obtenus. La poursuite du traitement se fera, selon les cas, soit avec des comprimés à 1 mg, soit avec les comprimés à 2 ou 5 mg.

Poursuivre si besoin l'augmentation de la posologie jusqu'à 20 mg maximum, par paliers à raison de 2 à 2,5 mg supplémentaires par semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

o Prazosine employée seule: la dose journalière efficace se situe entre 2 et 20 mg, le plus souvent de 3 à 7,5 mg en deux prises. La dose journalière peut également être administrée en 3 prises.

o En cas d'association avec d'autres antihypertenseurs ou hypotenseurs: il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire les posologies en conséquence. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont démontré dans des essais cliniques un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisées : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219..

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La prazosine LI (MINIPRESS) est un des représentant de la classe des alpha-bloquants, au même titre que l'urapidil (EUPRESSYL). Les autres comparateurs sont les autres médicaments antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement en termes de réduction de la pression artérielle et utilisé en dernière intention.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Alpha-bloquants					
ALPRESS (prazosine LP)	oui	Hypertension artérielle	18/07/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
EUPRESSYL MEDIATENSYL (urapidil) Takeda	oui	Hypertension artérielle	05/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
Antihypertenseurs d'action centrale					
ALDOMET (methyldopa) Iroko Products Ld	non	Hypertension artérielle modérée à sévère	06/03/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
CATAPRESSAN (clonidine) Boehringer Ingelheim	non	Hypertension artérielle	04/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
HYPERIUM (rilménidine) Servier	non		09/03/2011	SMR modéré	oui
PHYSIOTENS (monoxidine) Abbott	non		09/03/2011	SMR modéré	oui
Antihypertenseurs d'action centrale en association fixe					
TENSIONORME (bendrofluméthiazide, Réserpine) Lisa-Pharm	non	Hypertension artérielle	05/03/2014	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} juin 1999 Réévaluation
Indication	Traitement de l'hypertension artérielle quels qu'en soient l'étiologie et le degré de sévérité
SMR (libellé)	modéré

Date de l'avis (motif de la demande)	30 avril 2008 Renouvellement d'inscription
Indication	Hypertension artérielle
SMR (libellé)	Insuffisant

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2011 Avis en vue de la radiation
Indication	Hypertension artérielle
SMR (libellé)	Insuffisant

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes MINIPRESS

A/ Données déposées par le laboratoire

Le laboratoire a fait état de 3 études cliniques randomisées (cf. tableau en annexe) :

- 2 versus comparateur actif, la doxazosine, non disponible en France dans l'indication HTA (Torvik 1996⁴) et l'hydralazine (Vandenburg 1983⁵) qui démontrent une absence de différence en termes de réduction de la pression artérielle entre les bras actifs et une différence par rapport au placebo,
- 1 versus placebo (Materson 1995⁶) qui a mis en évidence une réduction supérieure de la pression artérielle sous prazosine versus placebo chez des patients avec hypertension artérielle légère à modérée.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de ces études (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels la prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, absence de bras comparateur, analyse descriptive, faible durée de suivi...), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Ces études semblent confirmer l'efficacité de la prazosine en termes de réduction de la pression artérielle par rapport au placebo même si la quantité d'effet observée est faible.

Une étude ayant comparé ALPRESS à MINIPRESS (Escande 1996⁷) sera détaillée dans le paragraphe 8.1.2.

Le laboratoire a également mentionné l'existence de 2 études ayant évalué le mécanisme d'action et la cinétique de la prazosine à libération immédiate (LI) (Davey 1986, Stanaszek 1983) qui ne seront pas développées dans cet avis du fait de leur objectif non clinique. De même, l'analyse en sous-groupe de l'étude Materson 1995 ainsi que les études Koshy 1977 et Ajayi 1996 réalisées chez respectivement 14 et 12 patients, ne seront pas développées dans cet avis.

B/ Données issues de la littérature : étude Materson 1993⁸ (corrigée par l'étude Materson 1995⁶)

Cette étude en double aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du placebo à six médicaments antihypertenseurs utilisés en monothérapie (hydrochlorithiazide 12,5 à 50 mg, aténolol 25 à 100 mg, captopril 25 à 100 mg, clonidine 0,2 à 0,6 mg, diltiazem LP 120 à 360 mg et prazosine LI⁹ 4 à 20 mg) chez 1 292 adultes¹⁰ avec hypertension légère à modérée (95<PAD<109 mmHg).

⁴ Torvik et al. Multicentre 12-week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. Br. J. clin. Pharmacol 1986; 21: 69S-75S.

⁵ Vandenburg et al. Hydralazine and prazosin in the treatment of hypertension Br J Clin Pharmacol 1983; 16 : 537-42

⁶ Materson et al. Department of Veterans Affairs Single-Drug Therapy of Hypertension Study : Revised Figures and New Data. AJH 1995; 8:189-92.

⁷ Escande et al. Response to Prazosin GITS Compared with plain Prazosin Tablets in Elderly Hypertensive Patients. Indian Heart J 1996;48:27-30.

⁸ Materson et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. NEJM 1993;328:914-21

⁹ Au moment de la réalisation de l'étude, seule la forme LI était disponible. Cette information a été confirmée par l'auteur de l'étude Barry Materson.

¹⁰ Issues du « department of veterans affairs »

Les patients inclus avaient un âge moyen de 59 ± 10 ans et une PA moyenne de $152 \pm 14/99 \pm 3$ mmHg.

Le taux de succès, défini par une atteinte de l'objectif d'une PAD à 90 mmHg (critère principal de jugement) a été significativement plus important dans les groupes traités par rapport au placebo ($p < 0,001$) :

- 72% des patients sous diltiazem,
- 62% des patients sous aténolol,
- 60% des patients sous clonidine,
- 55% des patients sous hydrochlorothiazide,
- 54% des patients sous prazosine.
- 55% des patients sous captopril,
- 31% des patients sous placebo.

Les auteurs ont conclu à une efficacité significativement supérieure des traitements actifs par rapport au placebo avec un maintien de la réponse supérieure du diltiazem par rapport aux autres traitements.

8.1.2 Etude comparative ALPRESS versus MINIPRESS

L'étude Escande 1996⁷ comparative randomisée en double-aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de la prazosine LP (ALPRESS) à la prazosine LI (MINIPRESS) en termes de réduction de la pression artérielle et d'impact potentiel sur la fréquence cardiaque chez 23 patients âgés (> 65 ans) avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée ($95 < \text{PAD} < 115$ mmHg) suivis pendant 2 semaines.

Le critère principal de jugement a été la diminution de la pression artérielle ; les sujets étaient considérés comme normalisés avec une PAD < 90 mmHg.

Traitements :

- 0,5 mg prazosine LI + 2,5 mg prazosine LP puis 0,5 mg prazosine LP + 0,5 mg prazosine LI,
- 0,5 mg prazosine LP + 2,5 mg prazosine LI puis 0,5 mg prazosine LI + 0,5 mg prazosine LP.

Après 2 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée en termes de réduction de la PA ou de taux de répondeurs entre les deux groupes étudiés (test statistique non disponible). Des variations en termes de FC ont été observées : $0,1 \pm 0,2$ bpm dans le groupe LP versus $2,1 \pm 2,2$ bpm dans le groupe LI, test statistique non disponible.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels la prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, analyse descriptive, courte durée de suivi...), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

08.2 Tolérance

8.2.1 Issues des PSUR

Le laboratoire a soumis une analyse du dernier PSUR couvrant la période de Janvier 1999 à Mars 2012 et présenté les données relatives aux hypotensions (cf. Tableau ci-dessous).

PERIODE COUVERTE	NOMBRE DE CAS RAPPORTES	CAS RELATIF A L'HYPOTENSION	INCIDENCE RELATIVE A L'HYPOTENSION
01/01/1999 – 13/03/2012	292 cas prazosine LI	21 cas d'hypotension 21 cas d'hypotension orthostatique	7,19 % 7,19 %
	233 cas prazosine LP	25 cas d'hypotension 32 cas d'hypotension orthostatique	10,73 % 13,73 %

Compte tenu du faible nombre d'évènements observés, et de l'absence de test statistique, les différences observées entre les deux formes de prazosine ne sont pas interprétables.

8.2.2 Issues du RCP

MINIPRESS

Selon le RCP, les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive : « asthénie, malaise, sueurs, hypotension orthostatique avec parfois perte de connaissance au début du traitement de l'hypertension artérielle (cf. Mises en garde), risque d'aggravation d'un syndrome angineux chez les malades non soumis à une thérapeutique protectrice complémentaire, hypotension, syncope, bradycardie, tachycardie, palpitations, syndrome de rétention sodée avec apparition d'œdème et prise pondérale, essentiellement chez certains malades insuffisants cardiaques, rougeurs de la face, éruption cutanée de type allergique (telle que prurit, urticaire), céphalées, acouphènes, somnolence, insomnie, troubles visuels, paresthésies, nausées, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, épistaxis, hyperhémie conjonctivale, larmoiement, congestion nasale, priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire, impuissance, gynécomastie, arthralgie, réaction positive aux anticorps antinucléaires »

8.2.3 Issues des données bibliographiques : Materson 1993⁸

Dans cette étude en double aveugle qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du placebo à six médicaments antihypertenseurs utilisés en monothérapie réalisée chez plus de 1 200 patients avec hypertension artérielle légère à modérée, les effets indésirables ont été plus fréquemment rencontrés dans les groupes traités par la clonidine (14%) et la prazosine LI⁹ (MINIPRESS) (12%).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été :

- Fatigue : 13% sous clonidine, 13% sous prazosine LI et 8% sous placebo,
- Somnolence : 30% vs 12% vs 6%,
- Hypotension : 8% versus 12% versus 5%.

Des hypotensions ont été observées chez 12% des patients traités par prazosine LI.

08.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), il a été observé 3 000 prescriptions de la spécialité MINIPRESS.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

08.4 Résumé et discussion

Principales données d'efficacité

Les données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de la prazosine LI en termes de réduction de la pression artérielle reposent sur des études comportant de nombreuses faiblesses méthodologiques (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels la prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, absence de bras

comparateur, analyse descriptive, faible durée de suivi...). Ainsi, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans la seule étude comparative disponible ALPRESS (prazosine LP) versus MINIPRESS (prazosine LI), après 2 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée en termes de réduction de la PA ou de taux de répondeurs entre les deux groupes étudiés (test statistique non disponible).

Néanmoins, ces études semblent confirmer l'efficacité de la prazosine LI en termes de réduction de la pression artérielle par rapport au placebo même si la quantité d'effet observée est faible.

Principales données de tolérance

Dans l'étude Materson 1995, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de six médicaments antihypertenseurs utilisés en monothérapie (hydrochlorithiazide 12,5 à 50 mg, aténolol 25 à 100 mg, captopril 25 à 100 mg, clonidine 0,2 à 0,6 mg, diltiazem LP 120 à 360 mg et prazosine LI 4 à 20 mg) à un placebo chez 1 292 adultes¹⁰ avec hypertension légère à modérée (95<PAD<109 mmHg), les effets indésirables ont été plus fréquemment rencontrés dans les groupes traités par la clonidine (14%) et la prazosine LI –MINIPRESS (12%).

Des hypotensions ont été observées chez 12% des patients traités par prazosine LI⁹ versus 8% chez les patients traités par clonidine et 5% des patients sous placebo. Si des hypotensions ont été observées également avec la forme LP (ALPRESS) comme avec les autres antihypertenseurs, elle l'ont été à des fréquences rares.

Discussion

L'efficacité de la prazosine LI chez les patients avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée a été démontrée uniquement sur un critère intermédiaire, la réduction de la pression artérielle. Aucune étude dont l'objectif était de démontrer l'efficacité en termes de morbi-mortalité de la prazosine LI n'est actuellement disponible.

Bien que les profils pharmacocinétiques d'ALPRESS et MINIPRESS soient différents, nous ne disposons pas d'études cliniques permettant de différencier les deux formes galéniques en termes d'efficacité sur la pression artérielle.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la

réduction de la pression artérielle peuvent être utilisés : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Place de MINIPRESS :

Les alpha-bloquants n'ayant pas démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité, ne sont recommandés qu'en dernière intention, chez les rares patients ayant des effets indésirables lors d'un traitement par l'une des 5 autres classes d'antihypertenseurs, ayant démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité, ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

Compte-tenu de la fréquence des hypotensions observées avec la prazosine LI (MINIPRESS), seules les formes LP sont recommandées pour le traitement au long cours des patients avec hypertension artérielle.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré une efficacité sur la morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et les décès toutes causes.
- ▮ Compte tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction de la pression artérielle de la prazosine et du profil de tolérance défavorable de la forme à libération immédiate (MINIPRESS) en termes de fréquence des hypotensions orthostatiques parfois sévères, surtout en début de traitement, son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▮ Compte-tenu de la fréquence des hypotensions observées avec la prazosine LI (MINIPRESS), seules les formes LP de prazosine sont recommandées pour le traitement au long cours des patients avec hypertension artérielle en dernière intention pour les patients non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs (seules ou associées) ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MINIPRESS reste insuffisant dans l'indication « hypertension artérielle ».

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « hypertension artérielle » et aux posologies de l'AMM.

Annexe
Synthèse des études cliniques : MINIPRESS (prazosine LI)

Etude	Méthode	Population étudiée	Résultats
Torvik 1996 ⁴	Etude clinique comparative randomisée, en double-aveugle prazosine 0,5 à 10 mg/j versus doxazosine 1 à 16 mg/j versus placebo. Suivi : 12 semaines <u>Critères de jugement</u> : variation de la PA et de la FC	N=172 Patients avec hypertension légère à modéré (96<PAD<114 mmHg)	Variation de la PAS/PAD: Prazosine : réduction de -12 ± 1,3 /-10,4 ± 1mmHg Doxazosine : réduction de -14,2 ± 1,7 /-10 ± 1mmHG Placebo : réduction de -5,2 ± 1,8 /-4 ± 1mmHg Différence significative versus placebo (NS entre traitement)
Vanderburg 1983 ⁵	Etude clinique randomisée Praszozine puis hydralazine Hydralazine puis prazosine Prazosine + hydralazine En add-on de diurétique et de bêtabloquant Suivi : 8 semaines <u>Critère de jugement</u> : Multicritères non hiérarchisés (PA, FC, poids et symptômes)	N=36 Patients avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée (PAD>90 mmHg).	Variation de la PA Prazosine puis hydralazine : réduction -13/-19 mmHg Hydralazine puis prazosine : réduction -14/-17 mmHg Différence : NS Nombre de patients contrôlés (PAS <90mmHg) Prazosine : 5 Hydralazine : 6 Prazosine + hydralazine : 11 Analyse descriptive
Materson 1995 ⁶	Etude clinique comparative randomisée en double-aveugle HCTZ 12,56 à 50 mg/j Aténolol 25 à 100 mg/j Captopril 25 à 100 mg/j Clonidine 0,2 à 0,6 mg/j Diltiazem LP 120 à 360 mg/j Prazosine 4 à 20 mg/j Placebo Suivi : 8 semaines <u>Critère de jugement</u> : taux de répondeur définis par une PAD<90 mmHg	N=1292 Patients avec hypertension artérielle légère à modérée (95<PAD<109 mmHg)	Taux de répondeurs (PAD<90 mmHg) : HCTZ : 55% Aténolol : 60% Captopril : 50% Clonidine : 62% Diltiazem : 72% Prazosine : 54% Placebo : 31% Analyse descriptive