

## ALPHABLOQUANTS

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

---

### AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE EN DATE DU 26/11/2010

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui  Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui  Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

---

### AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 11/10/2010 (en annexe)

---

#### CONDITIONS DE L'AVIS

**Maladie concernée** : sclérose en plaques

#### Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Traitement des troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne et présence de résidu post-mictionnel.

**Posologie** : identique à celle des indications qui bénéficient de l'AMM

**Modalités d'utilisation** : selon le guide médecin<sup>1</sup>, décision thérapeutique sur avis spécialisé dans la prise en charge des vessies neurologiques.

#### Nombre de patients concernés :

On estime qu'environ 75% des patients porteurs d'une sclérose en plaques à différents stades auraient des troubles vésico-sphinctériens.

---

<sup>1</sup> Guide médecin « Sclérose en plaques » HAS Septembre 2006

**Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS**

Oui

Non

*Si oui, préciser lesquelles :*

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée**

Oui

Non

*Commentaires :* Sans objet

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients**

Oui

Non

*Commentaires :* Sans objet

---

## ARGUMENTAIRE

Dans le cadre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, en application de l'article 56 de la LFSS pour 2007, les spécialités pharmaceutiques prescrites en dehors du périmètre des biens et services remboursables peuvent être prises en charge ou faire l'objet d'un remboursement, à titre dérogatoire, dans les conditions suivantes :

- il n'existe **pas d'alternative appropriée** et l'utilisation est **indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation**.
- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) doit être consultée et donner son avis sur l'efficacité présumée et les effets indésirables éventuels pour l'utilisation envisagée et le cas échéant sur :
  - o l'existence d'alternatives thérapeutiques appropriées ;
  - o la nécessité de la mise en place par le laboratoire ou le fabricant d'un suivi particulier des patients ;
  - o la nécessité du dépôt par le laboratoire ou le fabricant d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication considérée.
- la disponibilité d'un avis ou une recommandation de la HAS.

Suite à la saisine du Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative en date du 19 août 2008, les produits utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques et répondant aux conditions ci-dessus ont fait l'objet d'un avis de la HAS. L'Afssaps a été consultée avant avis du Collège de la HAS.

Le guide médecin et la liste des actes et prestations (LAP) concernant la sclérose en plaques ont été élaborés en 2006 conformément à la méthode rédigée par la HAS<sup>2</sup>. En s'appuyant sur la conférence de consensus de 2001 et sur une analyse critique de la littérature internationale, une version de travail du guide et de la LAP a été préparée par un groupe d'experts multidisciplinaire. Leurs propositions ont été soumises à un groupe de relecture comprenant notamment des membres de la plupart des réseaux dédiés de prise en charge multidisciplinaire et qui a coté chacune des propositions énoncées. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

---

<sup>2</sup> Méthode d'élaboration des guides médecins et des listes des actes et prestations pour les affections de longue durée (ALD)

Dans ce guide médecin et sa LAP correspondante, les alpha-bloquants ont été listés dans le chapitre "Traitements pharmacologiques à visée symptomatique, troubles vésico-sphinctériens" avec les précisions suivantes : " en présence d'un résidu post-mictionnel si dyssynergie vésico-sphinctérienne, notamment si hypoactivité vésicale avec dysurie ». Dans l'actualisation 2010 de la LAP, Il est précisé qu'il s'agit d'un traitement de première intention.

- Compte tenu de la prescription hors AMM de ces produits, ils ont été retenus dans l'avis de la HAS. L'argumentaire a été rédigé en collaboration avec des experts du domaine, en s'appuyant sur les études disponibles assez peu nombreuses sur le sujet et sur l'expérience d'usage par ces experts.
- L'indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire des alpha-bloquants est le traitement des troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne et présence de résidu post-mictionnel.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, les alpha-bloquants constituent un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative pharmacologique non invasive appropriée.

On estime qu'environ 75% des patients porteurs d'une sclérose en plaques à différents stades auraient des troubles vésico-sphinctériens. L'importance de ces derniers apparaît le plus souvent corrélée au degré de l'incapacité globale induite par l'atteinte neurologique (1,2).

La prise en charge des troubles vésico-sphinctériens est indispensable chez tous les patients. La conduite à tenir est fonction de l'existence d'un résidu post-mictionnel, une évacuation vésicale correcte étant nécessaire pour prévenir les infections et protéger le haut appareil urinaire. Des algorithmes de prise en charge ont été élaborés par des groupes d'experts en France et au Royaume Uni, avec des variantes qui portent principalement sur le caractère systématique ou non de la réalisation des examens urodynamiques (1,2,3).

En l'absence de résidu post-mictionnel évalué par échographie plutôt que par sondage, l'hyperactivité vésicale est à traiter en première intention par un anticholinergique administré par voie orale. Cependant, pour près de la moitié des patients les traitements par anticholinergiques oraux n'entraînent pas d'amélioration. En outre, ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires tels notamment qu'une sécheresse de la bouche voire l'aggravation de troubles cognitifs chez les sujets âgés (4).

La présence d'un résidu avec dyssynergie vésico-sphinctérienne objectivée par un examen urodynamique conduit à prescrire, en fonction des cas : alphabloquants, injections de toxine botulinique intravésicale, autosondage intermittent si nécessaire. S'il existe une hypoactivité vésicale avec dysurie, l'autosondage intermittent est à privilégier. Dans les formes évoluées, la chirurgie urologique est habituellement nécessaire, la mise en place d'une sonde à demeure restant plutôt exceptionnelle.

Cette approche résulte des préconisations de la conférence de consensus de la Fédération française de neurologie de 2001. Elle a été reprise pour l'élaboration du guide médecin et de la liste des actes et prestations (LAP) de 2006 (5).

Les alpha-bloquants disposent d'une AMM pour le traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Tamsulosine, alfuzosine et doxazocine induisent un relâchement du sphincter vésical et des sphincters urétraux, d'où la levée d'une obstruction dynamique, une diminution de la résistance à l'écoulement et une facilitation de la vidange vésicale. Ils exercent également une action centrale d'inhibition de la miction (6).

Leur effet sur l'amélioration des troubles vésico-sphinctériens a été démontré chez des hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate. Chez des patients présentant des troubles vésicaux liés à des lésions médullaire suprasacrées, l'administration au long cours d'alpha-bloquants a permis d'obtenir une amélioration des symptômes cliniques et des paramètres urodynamiques (7).

Des résultats similaires accompagnés d'une amélioration de la qualité de vie ont également été rapportés chez des patients des deux sexes atteints de troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne dans le cadre d'une sclérose en plaques (6).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les suivants (cf. RCP) : étourdissements, céphalées, asthénie, effets gastro-intestinaux (nausées avec parfois vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, constipation)) et surtout hypotension orthostatique avec possibilité de syncope. Cette hypotension orthostatique impose une prudence accrue surtout en début de traitement, notamment chez le sujet âgé, les patients traités par antihypertenseurs (en particulier antagonistes calciques) et les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machine.

Pour les spécialités de la classe des alpha-bloquants dans la SEP, l'ensemble de la classe apparaît concerné :

Térazosine (Hytrine®) cp : laboratoires CSP  
Tamsulosine (Josir®) gélules LP : laboratoires Boehringer Ingelheim  
Tamsulosine (Mecir®) cp LP : laboratoires Boehringer Ingelheim  
Prazosine (Minipress®) cp : laboratoires Dexo  
Tamsulosine (Omexel®) cp LP : laboratoires Astellas Pharma  
Tamsulosine (Omix®) gélules LP : laboratoires Astellas Pharma  
Alfuzosine (Urion®) cp : laboratoires Zambon  
Alfuzosine (Xatral®) cp : laboratoires Sanofi-Aventis  
Alfuzosine (Xatral®) cp LP : laboratoires Sanofi-Aventis  
Doxazosine (Zoxan®) cp LP : laboratoires Pfizer

L'Afssaps s'est prononcé favorablement sur le projet d'avis HAS pour une prise en charge de ces médicaments à titre dérogatoire. Par ailleurs, aucun des laboratoires pharmaceutiques concernés n'a formulé de désaccord à l'occasion de la phase contradictoire prévue par la procédure relative à l'élaboration d'un avis HAS.

- 
1. Panicker J, Haslam C. Lower urinary tract dysfunction in MS: management in the community. *Br J Community Nurs.* 2009 Nov;14(11):474, 476, 478-80.
  2. De Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B and the International Francophone neuro-urological expert study group (GENULF) The neurogenic bladder in multiple sclerosis : review of the literature and proposal of management guidelines *Multiple Sclerosis.* 2007;13:915-928
  3. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, Lucas M, Macleod N, Mangnall J, North A, Porter B, Reid S, Russell N, Watkiss K, Wells M. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 May;80(5):470-7.
  4. Hay-Smith J, Ellis G, herbison GP, Which anticholinergic drugs for overactive bladder syndrome in adults (review) *The Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons, Ltd, 2009, Issue 1*
  5. ANAES et Fédération Française de Neurologie *Conférence de consensus La sclérose en plaques, juin 2001, Paris*
  6. Stankovich EI, Borisov VV, Demina TL Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis *Urologija* 2004;4:48-51
  7. Roxburgh C, Cook J, Dublin N, Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults (review) *The Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons, Ltd, 2009, Issue 1*

Avis en date du : 11 octobre 2010

## Alpha-bloquants

Transmis par la HAS en date du : 17 septembre 2010

Situation hors-AMM : traitement des troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne et présence de résidu post-mictionnel.

---

### AMM :

Tamsulosine, alfuzosine, doxazosine : Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Prazosine, Térazosine : Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment :

- dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être retardée;
- au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé.

---

### Evaluation du rapport bénéfice/risque

B/R favorable

B/R défavorable

Insuffisance de données pour évaluer le B/R

### Argumentaire :

Par extrapolation aux données de l'AMM, l'Afssaps n'a pas d'objection à ce que les alpha-bloquants figurent dans la liste des médicaments nécessaires à la prise en charge des troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne et présence de résidu post-mictionnel.

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée**

Oui

Commentaires : **Sans objet**

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients**

Oui

Commentaires : **Sans objet**