

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
18 avril 2018**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté 7 mars 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 18 avril 2018.*

fludrocortisone**FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable****B/30 (CIP : 34009 390 604 3 9)****B/60 (CIP : 34009 390 606 6 8)****B/90 (CIP : 34009 390 607 2 9)****B/120 (CIP : 34009 390 608 9 7)**

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC	H02AA02 (Corticoïdes pour usage systémique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses ».

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la faible qualité de la démonstration qui suggère une augmentation modeste de la pression artérielle lors du passage en position debout (études anciennes, principalement non comparative, avec un faible nombre de patients), • l'absence de données comparatives en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la midodrine, • le besoin médical à disposer d'alternatives et l'usage bien établi de FLUCORTAC dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène, <p>la Commission considère que FLUCORTAC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.</p>
ISP	FLUCORTAC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré des données d'efficacité de faible niveau de preuve, FLUCORTAC fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène, en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.
Recommandations	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude clinique requise lors de l'octroi de l'AMM par l'ANSM, dont l'objectif est de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la fludrocortisone dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique de l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/12/2008 Extension d'indication dans l'hypotension orthostatique neurogène : 23/01/2017 L'AMM est assortie d'une obligation de réaliser une étude démontrant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la fludrocortisone dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique de l'adulte (cf. Chapitre 08.5).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 H Préparations hormonales systémiques, sauf hormones sexuelles et insulines H02 Corticoïdes pour usage systémique H02A Corticoïdes pour usage systémique H02AA Minéralocorticoïdes H02AA02 fludrocortisone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'extension indication « Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses ».

FLUCORTAC est utilisé depuis plus de 40 ans en hors AMM dans l'hypotension orthostatique neurogène¹.

La réévaluation² du rapport bénéfice/risques des spécialités utilisées dans le traitement de l'hypotension orthostatique réalisé par l'ANSM en 2014, a conduit à octroyer une AMM pour FLUCORTAC dans cette indication sur la base d'un usage bien établi et recommandé par les sociétés savantes nationales³ et internationales⁴.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

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

Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses. »

¹ Rapport de l'ANSM concernant la demande d'extension d'indication de FLUCORTAC (fludrocortisone) en date du 27/04/2016 (non publié)

² ANSM. Commission du suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte-rendu de la séance n°11 du 14 Octobre 2014

³ Pathak A et al. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Société Française d'Hypertension artérielle. Consensus d'expert de la SFHTA, SFGG, EFAS.2014. Disponible sur : <http://www.sfhta.org>

⁴ Biaggioni I. American Society of Hypertension Self-Assessment Guide. Treatment: special conditions – Orthostatic hypotension. J Am Soc Hyper 2015; 9:67-9

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

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

Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène

La posologie recommandée est de 100 à 200 µg par jour (soit 2 à 4 comprimés à 50 µg par jour) en une prise vespérale, adaptée en fonction des signes d'orthostatisme et de la tolérance.

La posologie devra être régulièrement réévaluée au cours du traitement.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et dissous, de préférence dans du jus de fruit ou dans de l'eau à température ambiante, puis mélangés et administrés immédiatement. »

05 BESOIN MÉDICAL

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 survenant dans les 3 minutes lors du passage de la position allongée à la position debout⁵. Elle est la conséquence d'une perturbation du système baroréflexe, qui n'assure pas son rôle d'activateur du sympathique lors du passage en position debout.

Les manifestations cliniques de cette maladie sont liées à l'orthostatisme : malaise, syncope, troubles de la vue, vertiges, céphalées, douleurs diffuse au niveau de la nuque. L'hypotension orthostatique est associée à un risque de chute et de handicap 2 à 6 fois plus important que dans la population générale. Elle constitue un facteur de risque de développer des maladies rénales chroniques et cérébro-vasculaires, et est associée à une augmentation de la mortalité^{4,6}.

La prévalence de l'hypotension orthostatique augmente avec l'âge, dans la population générale environ 7 % des patients sont atteints et 20 % chez les plus de 65 ans et jusqu'à 50 % des patients âgés hospitalisés, polyopathologiques ou traités avec des antihypertenseurs^{3,6,7}.

Lors du diagnostic, la mesure de pression artérielle est associée à une mesure du rythme cardiaque afin de déterminer la cause de l'hypotension orthostatique :

- iatrogène en cas de tachycardie, qui suggère une déshydratation, une hypovolémie ou une vasodilatation pouvant orienter vers une cause médicamenteuse, une infection ou une situation de dénutrition ;
- neurogène lorsque le rythme cardiaque est inférieur à 15 battements par minutes.

D'autres éléments peuvent amener à une suspicion d'hypotension orthostatique neurogène tel qu'un syndrome extrapyramidal, des anomalies de la glycémie, des troubles du transit, des anomalies de la sudation, une dysfonction érectile, des troubles mictionnels, des troubles de la vue, un syndrome sec.

Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures peut être réalisée pour confirmer un diagnostic d'hypotension orthostatique neurogène³.

⁵ Freeman R et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011; 161:46-8.

⁶ Elghozi J.L. et Sénard JM. Prise en charge de l'hypotension orthostatique AMC Pratique n°232. 2014

⁷ Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4:298-308

L'hypotension orthostatique neurogène a pour origine une atteinte du système nerveux autonome, telle que la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, l'atrophie multi-systémique, les amyloses et les dysautonomies.

La prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène repose systématiquement sur des mesures non-médicamenteuses, comprenant l'éducation du patient (apprentissage des manœuvres de secours), des conseils hygiéno-diététiques et la contention des membres inférieurs pendant la journée³.

Une prise en charge pharmacologique est envisagée uniquement devant les hypotensions orthostatiques neurogènes symptomatiques, en complément des mesures non-médicamenteuses, l'objectif étant de diminuer l'intensité et/ou la fréquence des symptômes posturaux associés à la réduction de la chute tensionnelle lors du passage en position debout. Malgré leurs faibles niveaux de preuve, les principaux traitements recommandés^{3,6,7,8} pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène, sont ceux visant 3 axes majeurs :

- la vasoconstriction (midodrine),
- l'épargne de sel (fludrocortisone, jusqu'alors hors AMM),
- l'utilisation d'érythropoïétine recombinante (hors AMM).

Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé, les recommandations nationales^{3,6} et internationales^{7,8} préconisent le plus souvent l'instauration de midodrine ou de fludrocortisone en complément des mesures non-médicamenteuses. Dans certains cas, notamment lors d'hypotension orthostatique résistante, la midodrine et la fludrocortisone peuvent être associées⁹. Selon le profil des patients d'autres traitements peuvent également être envisagés.

Le besoin médical est partiellement couvert par les traitements actuellement disponibles. Cependant, il persiste un besoin médical à disposer de traitement diminuant l'intensité et/ou la fréquence des symptômes posturaux lors du passage en position debout, après échec des mesures non médicamenteuses. L'AMM de fludrocortisone vient répondre à un besoin médical et encadre désormais un usage établi depuis de nombreuses années.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de FLUCORTAC sont les autres spécialités indiquées dans l'hypotension orthostatique neurogène.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
GUTRON (Midodrine) <i>Takeda</i>	Non	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...) avec dysautonomie avérée**»	20/03/2013 RI	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique,

** Suite à une réévaluation de la balance bénéfice-risque en 2015 par l'ANSM, l'indication a été restreinte aux formes « avec dysautonomie avéré ». Cette nouvelle indication plus restreinte est en cours d'évaluation par la commission de Transparence.

⁸ Lahrman H et al. EFNS (European Federation of Neurological Sciences) guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006; 13:930-6

⁹ Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. J Am Soc Hypertens 2013; 7:317-24

Il est à noter que deux autres spécialités, EFFORTIL (étiléphrine) et HEPT-A-MYL (heptaminol) indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique, ont fait l'objet d'une réévaluation du SMR par la Commission¹⁰ à la demande du Ministre chargé de la santé. Compte tenu notamment de l'absence d'étude clinique pertinente pour apprécier l'efficacité et la quantité d'effet et de l'absence de place de ces spécialités dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique (non recommandé), un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale a été octroyé à ces deux spécialités.

D'autres médicaments sont recommandés au niveau national et international pour des profils spécifiques de patients (tels que l'octréotide dans l'hypotension post-prandiale, la desmopressine dans les nocturies et l'hypotension orthostatique au réveil) mais ne disposent pas d'AMM dans cette indication. Par ailleurs, la droxidopa est autorisée aux Etats-Unis et au Japon et fait l'objet d'une ATU nominative en France depuis 2005 dans l'hypotension orthostatique, en cas d'échec ou de réponse insuffisante aux autres traitements (notamment GUTRON et FLUCORTAC).

Ces médicaments ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène repose systématiquement sur des mesures non médicamenteuses au long cours, comprenant :

- une éducation du patient (apprentissage des manœuvres de secours),
- des conseils hygiéno-diététiques,
- une contention des membres inférieurs pendant la journée.

Ces mesures non médicamenteuses étant requises en association à un traitement médicamenteux, elles ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est celui cité dans le tableau : GUTRON.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone) dispose d'une AMM nationale et est commercialisée uniquement en France.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette demande d'extension d'indication le laboratoire a fourni 10 études cliniques issues d'une revue de la littérature. La Commission a également retenu l'étude de Rowe *et al.*¹¹, non déposée par le laboratoire.

Ont été retenues dans cet avis 5 études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de FLUCORTAC chez des patients adultes (n=5) ou pédiatriques (n=1) atteints d'hypotension orthostatique neurogène d'origines diverses (maladie de Parkinson, diabète, dysautonomie familiale, syndrome de Shy-Drager ou autres) :

- Une étude clinique (Rowe *et al.*¹¹) randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 100 adultes ;
- Une étude clinique (Van Lieshout *et al.*¹²), non comparative, en ouvert, réalisée chez 8 patients ;

¹⁰ Avis du 11 mai 2005 de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation du SMR de EFFORTIL et de HEPT-A-MYL.

¹¹ Rowe PC *et al.* Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial JAMA. 2001; 285: 52-59.

- Une étude de cohorte prospective (Scott et al.¹³) réalisée chez 48 enfants ayant des syncopes d'étiologie inconnue ;
- Une étude de cohorte rétrospective (Axelrod et al.¹⁴), monocentrique (américaine), ayant comparé 175 patients traités par fludrocortisone versus 166 patients non-traités ;
- Une étude de cohorte rétrospective, ayant suivi à moyen terme les effets de la fludrocortisone chez 14 patients (Campbell et al.¹⁵).

Il est à noter que la prise en charge des patients avec des mesures non-médicamenteuses n'était pas précisée dans les études.

Les données d'efficacité sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous (cf. Chapitre 08.1), tandis que les données relatives à la tolérance et les symptômes observés dans ces études sont présentées dans le Tableau 2 (cf. Chapitre 08.2.1).

Au total, 6 études n'ont pas été retenues dans cet avis :

- Une étude¹⁶ réalisée en dehors de l'indication évaluée (hypotension orthostatique iatrogène secondaire à la levodopa) ;
- Une étude ayant évalué les variations de pression artérielle en cours de journée, et non la variation de la pression artérielle au levé¹⁷ ;
- Deux études croisées, randomisées en double aveugle :
 - une étude¹⁸ versus placebo, réalisée chez un trop faible nombre de patients (6 patients),
 - une étude¹⁹ réalisée chez 13 patients atteints d'une maladie de Parkinson versus dompéridone, traitement hors-AMM et non recommandée dans l'hypotension orthostatique neurogène ;
- Une étude de cohorte rétrospective pour un suivi à moyen terme chez un trop faible nombre de patients (7 patients)²⁰ ;
- Une série en ouvert de 9 cas compte tenu de la faible qualité méthodologique et du faible nombre de patients (dont 7 patients traités par fludrocortisone)²¹.

08.1 Efficacité

Pour chaque étude, les résultats relatifs aux variations de pression artérielle ont été résumés dans le Tableau 1 ci-dessous, à part pour l'étude pédiatrique qui n'évaluait pas la pression artérielle mais uniquement la variation du nombre de syncope sous traitement.

Dans les études de cohorte, étant donné la multiplicité des critères étudiés, seules les données relatives à l'efficacité de la fludrocortisone ont été présentées.

¹² Van Lieshout JJ et al. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000; 10:35-42.

¹³ Scott WA et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76:400-2

¹⁴ Axelrod FB et al. Fludrocortisone in patients with familial dysautonomia. *Clin Auton Res* 2005; 15:284-91

¹⁵ Campbell IW, et al. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J* 1976; 1:872-4.

¹⁶ Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol* 1975; 32:50-1.

¹⁷ Hakamäki T, et al. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:367-9.

¹⁸ Campbell IW et al. 9-alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975; 24:381-4.

¹⁹ Schoffer KL et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1543-9

²⁰ Chobanian AV et al. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *New Engl Med J* 1979; 301:68-73

²¹ Matsubara S et al. Shy-Drager syndrome: effects of fludrocortisone and L-threo-3,4-dihydrophenylserine on the blood pressure and regional blood flow. *J Neurol Neurochir Psych* 1990; 53:994-7

Tableau 1: Données bibliographiques d'efficacité de la fludrocortisone

Etude	Type d'étude / Objectif	Effectifs, caractéristiques des patients inclus et schémas thérapeutiques	Principaux critères d'efficacité	Résultats d'efficacité
Population adulte				
Rowe PC et al. ¹¹	<p>Etude randomisée, comparative, en double aveugle.</p> <p><u>Objectif</u> : évaluer l'efficacité de la fludrocortisone chez des patients ayant un syndrome de fatigue chronique et une hypotension d'origine neurogène.</p>	<p>N= 100 Randomisation 1 :1</p> <p>Groupe de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 patients sous fludrocortisone. - 50 patients sous placebo <p>Pendant 9 semaines les patients étaient traités par fludrocortisone 0,1 mg/jour ou un placebo. Les patients étaient ensuite suivis 2 semaines supplémentaires sans traitement.</p> <p><u>Critères d'inclusions</u> :</p> <p>Patients ayant une chute de la PAS \geq 25 mmHg au passage en position debout, avec symptômes de pré-syncope et sans augmentation du rythme cardiaque. Les patients devaient avoir un score \leq 65 /100 sur le score global de bien-être.</p> <p><u>Caractéristiques</u> :</p> <p>Age moyen des patients = 37 ans.</p>	<p><u>Critère de jugement principal</u> :</p> <p>Amélioration du score global de bien-être \geq 15 points, évalué par le patient sur une échelle de 100 points²². En estimant un taux de perdu de vue de 14 % et un risque $\alpha = 0,05$ en bilatéral, 50 patients par groupe de traitement était nécessaire.</p> <p><u>Parmi les critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation de la PAS et PAD en position couchée ; - Différents critères relatifs à l'échelle de bien-être ont été explorés dans cette étude mais ne sont pas présentés dans ce tableau. 	<p><u>Critère de jugement principal</u> :</p> <p>Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur l'amélioration de l'échelle de bien être \geq15 points (8 patients dans le groupe placebo et 12 patients dans le groupe fludrocortisone, $p>0,05$).</p> <p><u>Critères de jugement secondaire</u> :</p> <p>Aucune différence n'a été observée sur la PAS ou PAD en position couchée entre les 2 groupes de traitement ($p>0,05$) A noter qu'aucune donnée n'est disponible sur la PAS ou PAD en position debout.</p>
Van Lieshout JJ et al.	<p>Etude clinique, non comparative, en ouvert</p> <p><u>Durée de l'étude</u>: 3 semaines.</p> <p><u>Objectif</u> : identifier si l'amélioration de la pression sanguine orthostatique avec une dose faible de fludrocortisone et un repos nocturne en position semi-assise était liée à l'expansion du volume plasmatique ou à</p>	<p>N = 8 patients sous fludrocortisone (0,1 à 0,2 mg/jour).</p> <p>Les patients pouvaient être inclus dans 1, 2 ou 3 protocoles différents, incluant chaque fois 2 à 6 patients et se focalisant sur différentes mesures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole 1: mesure des ajustements cardiovasculaires dont la PA lors du passage en position debout chez 6 patients ; - Protocole 2 : mesure de plusieurs paramètres neuro-hormonaux et de la PA chez 4 patients ; - Protocole 3 : Evaluation de la capacité de contraction veineuse au niveau de la jambe chez 	<p>Variation de la PAS en position debout après traitement versus avant traitement.</p> <p><u>Remarques</u> :</p> <p>La variation de la PAS et PAD en position debout a été mesurée dans le cadre du protocole 1 chez 6 patients et dans le protocole 2 chez 4 patients.</p> <p>D'autres critères, notamment, le débit cardiaque, le débit sanguin,</p>	<p>Après 3 semaines de traitement la PAS après 1 min en position debout a augmenté de 83 ± 19 mmHg avant traitement à 114 ± 22 mm Hg sous traitement ($p<0,05$).</p> <p>Dans la discussion, les auteurs indiquent que la PA moyenne a augmenté de 14 mmHg sous traitement, ce qui est de l'ordre des valeurs observées avec l'érythropoïétine ou la midodrine.</p>

²² Le score global de bien-être allait de 0 à 100 points (0 étant le pire état et 100 le meilleur état possible).

Etude	Type d'étude / Objectif	Effectifs, caractéristiques des patients inclus et schémas thérapeutiques	Principaux critères d'efficacité	Résultats d'efficacité
	l'augmentation des résistances vasculaires systémiques chez des patients atteint d'HO neurogène.	<p>2 patients.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Patients avec une diminution de la PAS en position debout \geq 20 mmHg et/ou 5 mmHg après 1 min debout, et avec une augmentation de la noradrénaline plasmatique $<$ 120 ng/L.</p> <p><u>Caractéristiques</u> : L'HO était liée à : - une maladie de Hodgkin pour un patient, - une symphatectomie extensive pour un patient, - une polyomyélite pour un patient. Pour les 5 patients restants, il s'agissait d'une HO neurogène pure.</p>	l'activité rénine plasmatique ont été explorées dans cette étude mais ne sont pas présentées dans ce tableau.	
Axelrod FB et al. ¹⁴	<p>Etude de cohorte rétrospective, monocentrique (américaine), avec un suivi des patients jusqu'au décès, ou jusqu'à la dernière visite enregistrée.</p> <p><u>Objectif</u> : évaluer les effets de la fludrocortisone chez des patients ayant une HO dans un contexte de dysautonomie familiale ainsi que l'impact sur l'expression génétique (ARN muté et sauvage).</p>	<p>N = 341 patients</p> <p><u>Groupe</u> : - 175 patients traités par fludrocortisone (dosage et fréquence non précisé) - 166 patients non-traités.</p> <p>De la midodrine était administrée en association chez 62/175 patients du groupe traité par fludrocortisone, et 3/166 patients du groupe non traité.</p> <p><u>Caractéristiques</u> : L'âge moyen de début de traitement des patients traités par fludrocortisone était de 15 ans (2 à 52 ans). La durée moyenne d'exposition au traitement ainsi que l'âge moyen des patients à l'inclusion n'était pas précisée.</p> <p><u>Commentaires</u>: Les patients traités par fludrocortisone sont les patients les plus sévèrement atteints, dont les symptômes et le statut clinique justifie une prise en charge médicamenteuse. Les 2 groupes différent donc en termes de gravité et de stade de la maladie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Survie globale et survie sans progression • Variation de la PA était l'un des critères évalués durant l'étude. A noter qu'aucune précision n'est disponible sur le type de PA mesuré (systolique ou diastolique). <p><u>Commentaires</u> : Les données sur l'impact d'expression génétique ont été explorées dans cette étude mais ne sont pas présentées dans ce tableau.</p>	<p>La médiane de survie cumulée a été été significativement plus élevée dans le groupe traité (35,8 ans) que dans le groupe non-traité (23,4 ans) ($p < 0,001$). La survie médiane était de 32,8 ans dans le groupe fludrocortisone seul, de 37,9 ans dans le groupe fludrocortisone et midodrine et de 22,2 ans dans le groupe sans fludrocortisone ($p < 0,001$) entre le groupe fludrocortisone et le groupe non-traité).</p> <p>La PA moyenne sous fludrocortisone \pm midodrine a augmenté de +19 mmHg au couché ($p < 0,001$) et de +15 mmHg après 1 min d'orthostatisme ($p < 0,001$).</p> <p>Les données de PA sans fludrocortisone n'ont pas été présentées dans l'étude.</p> <p><u>Remarque</u> : Il est à noter que dans cette étude, il n'est pas possible de connaître l'effet propre de la fludrocortisone sur la pression artérielle du fait de l'association avec la midodrine.</p>

Etude	Type d'étude / Objectif	Effectifs, caractéristiques des patients inclus et schémas thérapeutiques	Principaux critères d'efficacité	Résultats d'efficacité
Campbell IW, et al. ¹⁵	Etude de cohorte, rétrospective chez des patients diabétiques ayant une HO symptomatique. <u>Objectif</u> : suivi à moyen terme des effets de la fludrocortisone.	N = 14 patients traités par fludrocortisone Chaque patient débutait le traitement avec 0,1 mg de fludrocortisone, 2 fois par jour, puis la posologie moyenne était de 0,2 mg (0,1-0,4 mg). <u>Critère d'inclusion</u> : chute tensionnelle d'au moins 30 mmHg au lever avant traitement. <u>Caractéristiques</u> : - âge moyen = 51 ans. - les patients présentaient de nombreux symptômes de neuropathie. - durée moyenne de suivi : 12 mois (6 à 30 mois).	Variation de la PAS au coucher et en position debout après traitement versus avant traitement. <u>Remarque</u> : La mesure de PA évaluée était celle de fin de traitement pour 10 patients (entre 6 mois et 30 mois de traitement) et celle avant la réduction de dose pour 4 patients (de 9 mois à 22 mois).	<u>En position couchée</u> : Aucune différence n'a été observée sur la variation de la PA en position couchée (150/88 mmHg avec fludrocortisone et 142/83 mmHg). <u>En position debout</u> : La PAS et la PAD en position debout ont augmenté de +46/26 mmHg : 93/59 mmHg avant traitement versus 139/85 mmHg après traitement (p<0,001).
Population pédiatrique				
Scott WA et al. ¹³	Cohorte comparative, prospective, randomisée, en ouvert Durée de suivi : 6 mois. <u>Objectif</u> : comparer l'efficacité de la fludrocortisone par rapport à l'aténolol dans la prise en charge des syncopes neuronales idiopathiques chez l'enfant.	N = 58 enfants Groupes de traitement : 29 patients dans chaque groupe de traitement : - 29 enfants sous aténolol (1 ou 2 mg/kg/jour pendant 6 mois) ; - 29 enfants sous fludrocortisone (0,3 mg pendant 3 jours, puis 0,1 mg les mois suivants). <u>Critères d'inclusion</u> : Enfants ayant eu : - plus de 2 épisodes de syncope dans les 6 derniers mois sans étiologie identifiée, - un tilt-test positif avec une hypotension de plus de 50 % par rapport à la position couchée ou une bradycardie (moins de 50 battements/min) <u>Caractéristiques</u> : - Age moyen = 13 ans	Evolution du nombre de syncopes pendant les 6 mois d'étude : - en l'absence de syncope, le patient est considéré guéri ; - en cas de diminution de fréquence ou de sévérité des syncopes l'état de santé du patient est considéré amélioré ; - si aucune des 2 situations précédentes n'est atteinte, l'état de santé du patient est considéré non amélioré.	Aucune distinction entre les groupes de traitement n'a été réalisée pour la présentation des résultats. Il est cependant précisé par les auteurs que le taux de réponse était équivalent entre les 2 groupes, avec au total : - 28 patients guéris ; - 20 patients améliorés ; - 10 patients non améliorés.

HO : hypotension orthostatique ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; Tilt-test ou examen de la bascule : Variation d'inclinaison d'une table d'examen, sur lequel le patient est sanglé avec pour objectif de simuler le passage du lever tout en maîtrisant l'angle de variation. La PA est mesurée pendant l'examen pour suivre les variations de PA en fonction de l'inclinaison de la table.

En résumé, les données d'efficacité de FLUCORTAC dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène reposent principalement sur 5 études issues d'une revue de la littérature : deux études cliniques (l'une comparative versus placebo, l'autre non comparative) et trois études observationnelles (deux cohortes rétrospectives chez l'adulte et une cohorte prospective en pédiatrie).

L'étude clinique comparative randomisée en double aveugle (Rowe et al.) n'a pas démontré de différence versus placebo ni sur le score global de bien-être (critère principal), ni sur la pression artérielle systolique et diastolique (critère secondaire).

Les 3 autres études chez l'adulte ayant évalué la pression artérielle en position debout ont montré une augmentation de la pression artérielle après traitement par fludrocortisone par rapport aux valeurs initiales sans traitement. Parmi ces études, deux ont également évalué la pression artérielle en position couchée, l'une a montré une augmentation de la pression artérielle moyenne après traitement par fludrocortisone, néanmoins environ 35 % des patients recevaient également de la midodrine ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet propre de la fludrocortisone, et l'autre n'a pas montré de différence avant/après traitement par fludrocortisone.

L'étude pédiatrique a étudié l'amélioration des syndromes posturaux versus aténolol, sans mettre en avant de différence entre les traitements sur l'évolution du nombre de syncope chez l'enfant. Aucune donnée n'est disponible sur la pression artérielle.

Néanmoins, compte tenu de leurs faibles niveaux de preuve (étude anciennes, avec des faiblesses méthodologiques, un faible nombre de patient, ou une multiplicité des critères d'évaluation dans les études observationnelles) et de l'absence de précision sur la prise en charge des patients avec des mesures non-médicamenteuses, les résultats issus de ces nouvelles études sont à considérer avec précaution.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études bibliographiques

Les données de tolérance issues des études cliniques retenues sont présentées dans le Tableau 2. Les effets indésirables rapportés par les patients recevant la fludrocortisone ont été notamment des œdèmes aux chevilles, des cas d'hypertension, des nausées, des céphalées, des vertiges et des étourdissements.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

Tableau 2 : Données de tolérance sur les études bibliographiques

Etudes	Symptômes et tolérance
Rowe PC et al. 2001¹¹	Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans l'étude. Le nombre de patients ayant arrêté l'étude était de 13 (26 %) dans le groupe fludrocortisone versus 8 patients (16 %) dans le groupe placebo. Les raisons d'arrêt d'étude ont été dans le groupe placebo le retrait du consentement (n = 1) la survenue d'une hypertension (n = 1) ou d'une tachycardie (n = 1), une fatigue augmentée (n = 1), des étourdissements (n = 1) et l'absence d'amélioration (n = 3). Dans le groupe fludrocortisone les raisons étaient la suspension du consentement (n = 1), l'hypertension (n = 1), la dépression (n = 5), aggravation de maux de tête (n = 1), gêne abdominal (n = 2), autre maladie sous-jacente (n = 1), aggravation des symptômes (n = 2).
Van Lieshout JJ et al. 2000¹²	Position debout sans symptômes : 6/8 patients ne pouvaient pas rester debout plus de 3 minutes avant le traitement versus 8/8 patients qui pouvaient rester debout 10 minutes après le traitement. Les 8 patients ont rapportés un oedème de la cheville.
Axelrod FB et al. 2005¹⁴	Des effets indésirables ont été rapportés chez 16 patients (9%) alors que les patients recevaient déjà la fludrocortisone mais avant le début de l'étude, les patients étaient traités par fludrocortisone depuis 2 semaines à 3 ans : hypertension, vertiges, faiblesse, céphalées, œdème, nausées ; six ont pu reprendre le traitement avec une baisse de la posologie.

Etudes	Symptômes et tolérance
	<p>Au total, 6 critères cliniques d'évaluation ont été suivis pour les effets à moyen terme :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fréquence des crises de dysautonomie (symptômes nausées, vomissements, hypertension, tachycardie, diaphorèse, poussée erythémateuse) 2. Altération de la marche 3. Fréquence des fractures 4. Courbure de la colonne vertébrale 5. Insuffisance rénale 6. Pose d'un pacemaker <p>Evolution des critères cliniques (tous les effets n'étaient pas enregistrés chez tous les patients) sous traitement par fludrocortisone :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des vertiges (122/155 patients avant traitement puis 59/155). • Diminution des crampes des membres inférieurs (56/151 patients avant traitement puis 31/151). • Pas de variation significative sur la survenue de céphalées, de syncopes. • Pas de variation significative en termes de fréquence de crise, atteinte de la marche, insuffisance rénale. • Augmentation de la probabilité des fractures : dans la population totale prévalence de 98/341 (28,7 %) et dans le groupe traité 66/175 (37,7 %). • Augmentation de courbure sévère de la colonne vertébrale : dans la population totale prévalence de 153/341 (44,9 %) et dans le groupe traité 95/175 (54,3 %). • Augmentation de pose d'un pacemaker : dans la population totale prévalence de 23/341 (6,7%) et dans le groupe traité 19/175 (10,8 %). <p>Les auteurs indiquent que l'augmentation de ces 3 dernières séquelles, pourrait être liée à la plus longue survie dans ce groupe et au fait que les patients traités étaient les plus atteints au départ.</p>
<p>Campbell IW, et al. 1976¹⁵</p>	<p>Une importante amélioration sur les symptômes posturaux a été rapportée par 13/14 patients, et une faible amélioration pour le patient restant, bien qu'une amélioration de sa PA ait été observée.</p> <p>Avant le début du traitement, 4 patients avaient des taux réduits d'albumine plasmatique et ils ont développé un syndrome néphrotique pendant le traitement.</p> <p>Un patient traité par fludrocortisone a développé une bronchopneumopathie à pneumocoque entraînant une congestion pulmonaire et un œdème de la cheville. Un patient ayant une ischémie cardiaque et sous traitement depuis 6 mois par fludrocortisone a développé une insuffisance cardiaque congestive. La fludrocortisone a été arrêtée et remplacée par un diurétique.</p>
<p>Scott WA et al. 1995¹³</p>	<p>Des effets indésirables ont été rapportés chez 8 patients traités par aténolol (dépression, idées suicidaires, irritabilité, hypotension, céphalées) et chez 3 patients traités par fludrocortisone (œdème facial, insomnie, gonflements).</p> <p>Tous les effets indésirables ont été résolus après une diminution du dosage ou un arrêt du traitement.</p>

8.2.2 Données issues des PSUR

D'après le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 1^{er} janvier 2012 au 30 septembre 2015, l'exposition cumulée à la fludrocortisone extrapolée par le laboratoire à partir des données de vente était estimée à 7 248 patients.

Du 1^{er} janvier 2012 au 15 mars 2016 (dans l'addendum du PSUR), au total, toutes indications confondues, 9 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 6 cas graves (hospitalisation pour 5 patients et incapacité pour 1 patient). Parmi ces cas, 5 patients étaient traités pour une hypotension orthostatique (hors-AMM), dont 3 patients ont rapporté un effet indésirable grave (cf. Tableau 3). La posologie de FLUCORTAC, connue dans 7 cas, était conforme à l'AMM (25 à 100 µg/j).

Tableau 3 : Cas de pharmacovigilance dans l'hypotension orthostatique depuis la commercialisation

Sexe (H/F)	Age (année)	Posologie (µg/j)	Réaction/événement	Grave/non grave
F	25	Inconnue	Céphalées	G
H	46	25	Rash maculo-papuleux	G
F	80	100	Crise hypertensive Infarctus lacunaire	G
H	72	25 à 50	Pression artérielle élevée Œdème jambes Malaise Fluctuations tensionnelles	NG
F	68	100	Sensation de suffocation Souffle court	NG

8.2.3 Données issues du RCP

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Aux doses substitutives recommandées pour la fludrocortisone, les mises en garde et précautions d'emploi des corticoïdes ne sont pas justifiées [...] ».

Effets indésirables

« Les effets indésirables observés lors d'un traitement par fludrocortisone aux doses thérapeutiques habituelles résultent essentiellement de son activité minéralocorticoïde : rétention hydrosodée, hypokaliémie : ils disparaissent après ajustement de la posologie (recherche de la dose efficace la plus faible).

Les effets indésirables de type glucocorticoïdes sont rarement observés lors d'un traitement substitutif par la fludrocortisone, car même à la posologie maximale de 300 µg par jour il s'agit d'un équivalent faible en hydrocortisone en terme d'activité glucocorticoïde. »

08.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité FLUCORTAC est estimé à 22 438. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données. A titre indicatif, environ 13 % des prescriptions ont concerné une hypotension, sans précision.

08.4 Résumé & discussion

FLUCORTAC, spécialité à base de fludrocortisone, a obtenu une AMM dans « le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses » sur la base d'un usage bien établi et recommandé par les sociétés savantes nationales³ et internationales⁴.

Les données appuyant cette demande d'extension d'indication repose principalement sur 5 études globalement de faible niveau de preuve, issues d'une revue de la littérature : deux études cliniques (l'une comparative versus placebo, l'autre non comparative) et trois études observationnelles (deux cohortes rétrospectives et une cohorte prospective pédiatrique chez des enfants âgés de 13 ans en moyenne). La plupart étaient non comparatives et portaient sur de faibles effectifs de patients souffrant d'hypotension orthostatique d'origines diverses. Il n'était pas précisé dans ces études si les patients étaient en échec de mesures non-médicamenteuses. Au total, des données sur la pression artérielle étaient disponibles dans 4 des 5 études.

L'étude clinique comparative randomisée en double aveugle (Rowe et *al.*) n'a pas démontré de différence versus placebo ni sur le score global de bien-être (critère principal), ni sur la pression artérielle systolique et diastolique (critère secondaire).

Les 3 autres études chez l'adulte ayant évalué la pression artérielle en position debout ont montré une augmentation de la pression artérielle après traitement par fludrocortisone par rapport aux valeurs initiales sans traitement. Parmi ces études, deux ont également évalué la pression artérielle en position couchée, l'une a montré une augmentation de la pression artérielle moyenne après traitement par fludrocortisone, néanmoins environ 35 % des patients recevaient également de la midodrine ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet propre de la fludrocortisone, et l'autre n'a pas montré de différence avant/après traitement par fludrocortisone.

L'étude pédiatrique a étudié l'amélioration des syndromes posturaux versus aténolol en évaluant l'évolution du nombre de syncope chez l'enfant après 6 mois de traitement.

Bien que les données par groupes de traitement ne soient pas disponibles dans l'étude, les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. Cette étude ne permet pas d'avoir des données solides sur l'utilisation de la fludrocortisone chez l'enfant. Aucune donnée n'est disponible sur la pression artérielle.

Au total, aucune étude n'a démontré de façon robuste une amélioration de la pression artérielle avec la fludrocortisone.

Le profil de tolérance observé dans les études bibliographiques ainsi que sur la base des données de pharmacovigilance est similaire à celui déjà connu de la fludrocortisone. Il est marqué notamment par des œdèmes aux chevilles, hypertension, nausées, céphalées, vertiges et étourdissements.

D'après le RCP, aux doses substitutives recommandées pour la fludrocortisone (100 à 200 µg par jour), les mises en garde et précautions d'emploi des corticoïdes ne sont pas justifiées.

Discussions :

Au vu des données d'efficacité disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré. Il n'existe à ce jour aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de la fludrocortisone par rapport à la midodrine dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène.

Néanmoins, l'usage de la fludrocortisone est établi et recommandé en cas d'échec des mesures non-médicamenteuses.

En conséquence, FLUCORTAC n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert par les traitements actuellement disponibles.

08.5 Programme d'études

L'AMM est assortie de l'obligation de conduire une étude clinique ayant pour objectif principal de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la fludrocortisone dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique de l'adulte. La mise en place de l'étude est prévue en juin 2018.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Après avoir identifié la cause de l'hypotension orthostatique (neurogène ou iatrogène), la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène commence par des mesures non-médicamenteuses qui se traduisent par l'éducation du patient (apprentissage des manœuvres de secours), des conseils hygiéno-diététiques et la contention des membres inférieurs pendant la journée³.

Une prise en charge pharmacologique sera envisagée uniquement pour les hypotensions orthostatiques neurogènes symptomatiques en complément des mesures non-médicamenteuses, l'objectif étant de diminuer l'intensité et/ou la fréquence des symptômes posturaux associés à la réduction de la chute tensionnelle lors du passage en position debout.

Les principaux traitements recommandés visent 3 axes majeurs : la vasoconstriction (midodrine), l'épargne de sel (fludrocortisone, jusqu'alors hors-AMM) ou l'utilisation d'érythropoïétine recombinante (hors-AMM).

En l'absence de comparaison directe entre la midodrine et la fludrocortisone, la place de l'une par rapport à l'autre n'est pas connue. Le choix entre les deux molécules est souvent fonction de leurs contre-indications respectives, et peuvent dans certains cas, notamment lors d'hypotension orthostatique résistante, être associées⁹.

D'autres traitements peuvent être envisagés selon le profil des patients^{6,23}:

- l'érythropoïétine, pour augmenter l'hématocrite et l'oxygénation cérébrale (hors-AMM),
- l'octréotide, pour lutter contre les hypotensions post-prandiales,
- la pyridostigmine, pour les formes peu évoluées,
- la desmopressine, pour diminuer les nocturies et les hypotensions orthostatiques au réveil,
- la clonidine, pour les formes avancées.

En cas d'échec ou de réponse insuffisante aux traitements (notamment midodrine et fludrocortisone), la droxidopa dispose d'une ATU nominative en France depuis 2005 dans l'hypotension orthostatique.

Les mesures non médicamenteuses doivent être poursuivies au long cours chez tous les patients ayant une hypotension orthostatique neurogène.

Place de FLUCORTAC dans la stratégie thérapeutique

Malgré des données d'efficacité de faible niveau de preuve, FLUCORTAC fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène, en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

²³ Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte-rendu de la séance du 14 octobre 2014. 5.12 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de 5 spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique (Avis).pages 11-18

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypotension orthostatique neurogène est une maladie pouvant être grave et invalidante car, en raison du risque de chutes, elle peut entraîner des complications et altérer la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi étant donné l'absence de données robuste sur l'efficacité de FLUCORTAC.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la midodrine (GUTRON).
- ▶ FLUCORTAC fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène, en cas d'échec aux mesures non-médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la dégradation marquée de la qualité de vie et du handicap associés à une hypotension orthostatique neurogène,
 - sa prévalence difficile à estimer,
 - la contribution de FLUCORTAC à répondre au besoin médical partiellement couvert, en raison de son usage établi et recommandé,
 - l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- FLUCORTAC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUCORTAC est faible dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la faible qualité de la démonstration qui suggère une augmentation modeste de la pression artérielle lors du passage en position debout (études anciennes, principalement non comparative, avec un faible nombre de patients),
- l'absence de données comparatives en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la midodrine,
- le besoin médical à disposer d'alternatives et l'usage bien établi de FLUCORTAC dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène,

la Commission considère que FLUCORTAC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.

010.3 Population cible

La population cible de FLUCORTAC est représentée par les patients ayant une hypotension orthostatique d'origine neurogène, symptomatique, en cas d'échec des mesures non médicamenteuses.

Parmi les maladies pouvant amener à une hypotension orthostatique neurogène, on retrouve :

- la maladie de Parkinson avec 122 230 patients pris en charge, en 2016, en France, dans le cadre des affections longues durées²⁴.
- la démence à corps de Lewy, avec peu de données épidémiologiques et une prévalence comprise entre 0 et 5 % dans la population générale²⁵.
- l'hypotension orthostatique idiopathique avec une prévalence estimée de 1 à 9 sur 1 000 000 personnes d'après Orphanet²⁶.
- l'atrophie multisystématisée ou syndrome de Shy-Drager, avec une prévalence ajustée à l'âge estimée à 1,9 pour 100 000 personnes, en France²⁷.

La majorité des patients atteints d'hypotension orthostatique neurogène est représentée par les Parkinsoniens. L'ensemble des autres patients potentiels est considérée marginale et ne sera pas prise en compte.

D'après une méta analyse²⁸, l'hypotension orthostatique est retrouvée chez 30% des patients Parkinsoniens, soit environ 36 700 patients.

La plupart des hypotensions orthostatique chez les Parkinsoniens sont neurogènes²⁹.

Il n'y a pas de données sur la proportion de patients ayant une hypotension orthostatique d'origine neurogène symptomatique en échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

Estimation

La population cible de FLUCORTAC est au maximum de 36 700 patients étant donné l'absence de donnée épidémiologique concernant la proportion de patients en échec des mesures non médicamenteuses.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude clinique requise lors de l'octroi de l'AMM par l'ANSM, dont l'objectif est de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la fludrocortisone dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique de l'adulte.

²⁴ Assurance maladie. Prévalence des affections longues durées (ALD) en 2016.

²⁵ Faucher N. Diagnostic et prise en charge des démences à corps de Lewy. 2005

²⁶ Orphanet. Données mises à jour en janvier 2009.

²⁷ Tison F, Yekhlef F et al. Prevalence of multiple system atrophy. The Lancet 2000; 355:495-6

²⁸ Velseboer DC, De Haan RJ et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis? Parkinsonism Rel Disord 2011; 17:724-9

²⁹ Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic Orthostatic Hypotension A Pathophysiological Approach. Circulation 2009; 119:139-146