



Mars 2019

Droxidopa : un autre traitement pour les symptômes d'hypotension orthostatique dans l'AMS ?

Un membre de notre association, souffrant d'AMS, a récemment exprimé, dans notre groupe Facebook, sa grande satisfaction quant aux effets de la Droxidopa (ou L- Threo DOPS) sur ses symptômes d'hypotension orthostatique.

Il a bien sûr suscité des questions de la part de malades ne connaissant pas ce produit et voulant savoir où se le procurer.

Nous avons joint à ce propos, au Centre de référence maladie rare de l'AMS à Toulouse, le Pr Anne Pavy-Le Traon qui nous a donné des informations importantes.

L'hypotension orthostatique, c'est ce trouble que partagent un grand nombre de personnes souffrant d'atrophie multi-systématisée : lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout, elles subissent une importante chute de tension qui se traduit par des symptômes d'intensité variable :

- vertiges, étourdissements,
- problèmes d'équilibre,
- chutes,
- troubles visuels
- grande fatigue en position debout.

Pour limiter les effets de l'hypotension orthostatique, les malades doivent mettre en place des règles hygiéno-diététiques comme le port de bas de contention, avoir une hydratation suffisante et reçoivent généralement des médicaments comme la midodrine (Gutron) et/ou la Fludrocortisone.

Au Centre de référence maladie rare de l'AMS à Toulouse, le Pr Anne Pavy-Le Traon, qui coordonne l'essai clinique DOPS-AMS, nous fait part des deux informations ci-dessous :

- 1 – La Droxidopa est toujours en cours de test en France dans l'AMS : l'essai clinique va se prolonger a priori jusqu'à l'été 2019, en fonction du recrutement de patients. Il intègre donc encore des malades volontaires qui répondent aux critères d'inclusion du protocole.
- 2 – Le médicament, non disponible en pharmacie de ville peut, sous certaines conditions, lorsque les autres médicaments déjà disponibles ne sont pas suffisamment efficaces ou mal tolérés, faire l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Usage (ATU) individuelle et être délivré par les pharmacies des hôpitaux publics.

Participer à l'essai clinique DOPS-AMS

Le L-thréo DOPS ou Droxidopa est, à l'origine, un antiparkinsonien mis au point au Japon, qui a montré des effets sur l'hypotension orthostatique neurogène, c'est-à-dire causée par des atteintes du système nerveux. En vente depuis plusieurs années au Japon et plus récemment aux Etats-Unis, le produit n'est pas commercialisé en Europe. L'essai clinique ¹dirigé depuis 2014 par le Pr Pavy-Le Traon vise à tester son efficacité sur les symptômes de l'hypotension orthostatique chez les patients souffrant d'AMS. L'objectif étant, de montrer l'efficacité de ce produit spécifiquement dans l'AMS et sur une durée prolongée (3 mois).

Au sein du groupe relativement restreint de malades souffrant de cette maladie rare qu'est l'AMS ², 80 personnes, sélectionnées sur une série de critères médicaux précis, ont participé depuis 2014 à cet essai clinique qui visait l'intégration de 108 personnes. C'est dire que d'autres patients qui remplissent ces critères d'inclusion pourront participer en 2019.

► Comment se proposer pour participer à l'essai ?

Les neurologues des hôpitaux universitaires, et particulièrement celles et ceux qui travaillent dans les Centres de compétences de l'AMS, peuvent proposer à leurs patients de participer à cet essai quand ils estiment qu'ils remplissent les critères d'inclusion.

Si elles souhaitent se proposer, les personnes qui ne sont pas suivies dans l'un des 14 hôpitaux qui participent à l'essai clinique devront s'en rapprocher (*voir la liste plus loin*). Cette démarche ne peut se faire qu'avec l'aide de leur neurologue.

► Comment se passe cet essai ?

- Les personnes candidates à l'essai clinique seront examinées, dans le Centre hospitalier participant le plus proche de chez elles, par la ou le neurologue qui vérifiera qu'elles remplissent les conditions établies dans le cadre de cet essai. Parmi ces conditions, la mise en évidence d'une chute de la pression artérielle en position debout (hypotension orthostatique ³) entraînant des symptômes, et la capacité à marcher sur 10 mètres, avec une aide si besoin.
- Si la personne est incluse, l'essai se déroulera sur 12 semaines, au cours desquelles elle prendra les gélules qui lui seront remises par le service en charge de l'essai, en suivant une progression de dosage contrôlée, avec mesure régulière de la pression artérielle

Le suivi prend la forme de 5 visites de contrôle, en plus de la visite de sélection : le jour de la première prise, puis après 2 semaines, 4 semaines, 8 semaines et 12 semaines – cette période est suivie d'une période sans

¹ La description complète de l'essai DOPS-AMS se trouve sur le site américain Clinical Trials

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02071459>). Seule la date de fin d'essai est à modifier : non plus décembre 2018 mais été 2019

² En France, il y aurait entre 2 et 5 cas d'AMS pour 100 000 habitants, soit 10 fois moins que de cas de maladie de Parkinson. Le nombre de malades serait donc compris entre 1500 et 3500.

³ Dans l'hypotension orthostatique, lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, la pression systolique (pression dans les vaisseaux au moment où le cœur se contracte, c'est le premier et le plus élevé des deux chiffres composant la mesure de la tension) diminue d'au moins 20 mmHg et/ou la pression diastolique (tension artérielle mesurée lors de la phase de relâchement du cœur ; c'est la 2^{ème} valeur et la plus basse) d'au moins 10 mmHg après trois minutes en position debout

traitement jusqu'à la 15^{ème} semaine. Ces visites qui font l'objet d'un remboursement des frais de déplacement alternent avec des échanges téléphoniques entre le ou la malade et les personnes qui suivent l'essai.

- Les personnes incluses dans l'essai ne devront pas suspendre ni modifier les traitements au cours de l'essai qu'elles prennent déjà ;
- DOPS-AMS est un essai randomisé, c'est-à-dire qu'il répartit les personnes de façon aléatoire dans deux groupes d'égale importance, la moitié des volontaires recevant le médicament, l'autre moitié un placebo. Cet essai est réalisé « en double aveugle » : pour ne pas fausser les résultats, la composition des 2 groupes reste secrète pour tous jusqu'à la fin ultime de l'essai.

Certains malades ayant participé à l'essai ont pu avoir le sentiment d'avoir reçu le placebo.

D'autres, au contraire, sont certains, compte-tenu des évolutions de leur état, d'avoir reçu le médicament.

Autorisation Temporaire d'Usage de la Droxidopa

Dans certaines conditions, notamment en cas de non efficacité et/ou de mauvaise tolérance des médicaments déjà disponibles, le neurologue peut demander, pour une personne souffrant d'hypotension orthostatique liée à l'AMS, une Autorisation Temporaire d'Usage (ATU). Cette demande est établie par le neurologue auprès de la pharmacie hospitalière qui la transmettra à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Si la demande est acceptée, cette ATU nominative permettra à la personne de se voir délivrer de la Droxidopa, non pas dans sa pharmacie habituelle, mais à la pharmacie de l'hôpital le plus proche.

La délivrance d'une ATU n'est pas automatique. La Droxidopa n'est pas un médicament miracle et c'est le neurologue qui va évaluer, avec la personne malade, l'intérêt d'une demande d'ATU personnelle. Il remplira le dossier⁴ et indiquera par exemple si le patient n'a pas répondu aux traitements déjà disponibles comme la midodrine (Gutron) ou la Fludrocortisone, si ces traitements sont mal supportés ou contraindiqués etc... Il faut, en effet, qu'il y ait des raisons de fournir à cette personne un médicament qui, pour l'instant, n'est pas vendu en France.

Participer à l'essai DOPS-AMS, c'est se donner une chance d'améliorer son propre état de santé.

C'est aussi faire acte de solidarité avec tous les malades, présents et à venir, en finançant un essai clinique qui, si ses résultats sont positifs, permettrait de montrer qu'il s'agit d'un médicament intéressant pour soulager les troubles liés à l'hypotension orthostatique dans l'AMS.

⁴ Le formulaire dont le modèle se trouve en page 5 de ce document peut être téléchargé sur le site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5d03ed952be52950d5afa41d793f8126.pdf

Les 14 hôpitaux qui participent à l'essai DOPS-AMS

Angers	Centre hospitalier	Dr Valérie Chauviré	vachauvire@chu-angers.fr
Bordeaux	Centre Hospitalier Universitaire	Pr Wassilios Meissner	05 57 82 14 20 wassilios.meissner@chu-bordeaux.fr
Clermont-Ferrand	Centre Hospitalier Universitaire	Dr Miguel Ulla	04 73 75 15 94 mulla@chu-clermontferrand.fr
Dijon	Centre Hospitalier Universitaire	Pr Thibault Moreau	03 80 29 55 84 thibault.moreau@chu-dijon.fr
Lille	Centre Hospitalier Régional Universitaire	Pr Luc Defebvre	03.20.44.67.52 luc.defebvre@chru-lille.fr
Limoges	Centre Hospitalier Universitaire	Dr Frédéric Torny	05 55 05 65 61 frederic.torny@chu-limoges.fr
Marseille	Hôpital La Timone	Pr Alexandre Eusebio	04 91 38 43 33 Alexandre.Eusebio@ap-hm.fr
Nantes	Hôpital G. & R. Laennec	Pr Pascal Derkinderen	pascal.derkinderen@chu-nantes.fr
Paris	Hôpital Pitié-Salpêtrière	Pr Jean-Christophe Corvol	01 42 16 19 50 jean-christophe.corvol@psl.aphp.fr
Poitiers	Centre Hospitalier Universitaire	Pr Jean-Luc Houeto	05 49 44 44 46 j.l.houeto@chu-poitiers.fr
Rennes	Centre Hospitalier Universitaire - Pontchaillou	Dr Sophie Drapier	02 99 28 96 42 sophie.drapier@chu-rennes.fr
Rouen	Centre Hospitalier Universitaire	Pr David Maltête	david.maltete@chu-rouen.fr
Strasbourg	Centre Hospitalier Universitaire	Pr Christine Tranchant	03 88 12 85 32 christine.tranchant@chru-strasbourg.fr
Toulouse	Centre Hospitalier Universitaire	Pr Anne Pavy-Le Traon	05 61 77 25 07 amandine.saubion@inserm.f

Pour toute demande d'information complémentaire sur le protocole DOPS-AMS, vous pouvez joindre, au
Centre d'Investigation Clinique des Hôpitaux de Toulouse
Mme Amandine Saubion – Coordinatrice Essai DOPS AMS
TEL : 05 61 77 25 07
MAIL : amandine.saubion@inserm.fr

Contact ARAMISE : Catherine Mallevaës-Kergoat – catherine-aramise@orange.fr

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

PDTAUT_FORD38 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient

NOM (3 prem. lettres)

PRENOM (2 prem. lettres)

Sexe

☐ F ☐ M

Date de naissance (JJ/MM/AAAA)

Poids (en kg)

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)

Posologie

Durée de traitement

Indication pour laquelle est demandée l'ATU

☐ J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.

• Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :

☐ J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.

☐ La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.

• ☐ Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous

**Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

En cas de renouvellement, les informations supplémentaires suivantes sont demandées :

Données relatives à l'efficacité du traitement instauré

Des effets indésirables ont-ils été observés ?

☐ oui* ☐ non

* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

*Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.

Partie réservée au médecin prescripteur

NOM

Service

RPPS

Date, signature et cachet

Tél

Fax

Email

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.

Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé

NOM

Date, signature et cachet

Tél

Fax

Email

☐ Initiation

☐ Renouvellement N° ATU précédente

Conformément à l'article 34 et 38 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.