



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mai 2012

DESERNIL 1,65 mg, comprimé
B/20 (CIP: 302 982-0)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Méthysergide (maléate de)
Code ATC : N02CA04 (alcaloïde de l'ergot)

Liste II

Date de l'AMM validée (procédure nationale) : 6 septembre 1994

Motif de la demande :

- Réévaluation du Service Médical Rendu des spécialités à base de dihydroergotamine, en application de l'article R163-21 du code de la sécurité sociale
- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Méthysergide (maléate de)

1.2. Indications

« Traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face ».

1.3. Posologie

Cette spécialité est réservée à l'adulte.

L'administration doit être progressive : il faut commencer par un demi-comprimé, au repas du soir, pendant quelques jours. Cette dose quotidienne pourra être portée à 2 ou 3 comprimés par jour, aux repas. Après quelques semaines de traitement, il faut rechercher par réduction progressive la dose d'entretien efficace.

Une administration continue ne doit pas dépasser 6 mois.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N : Système nerveux
02 : Analgésiques
C : Antimigraineux
A : Alcaloïdes de l'ergot
04 : Méthysergide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Traitement de fond de la migraine :

Il s'agit des dérivés de l'ergot de seigle à base de dihydroergotamine :

DIHDROERGOTAMINE AMDIPHARM 3mg, comprimé

DIHDROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

IKARAN LP 5mg, comprimés

IKARAN Gé 2mg/ml, solution buvable en gouttes (générique)

SEGLOR 5 mg, gélule

SEGLOR LYOC 5 mg, lyophilisat oral

TAMIK Gé 3 mg, capsule molle (générique)

Algie vasculaire de la face :

Il n'existe pas d'autre spécialité de la même classe ayant la même indication

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Bêtabloquants :

- métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN)
- propranolol (AVLOCARDYL). Le propranolol est aussi indiqué dans le traitement de fond de l'algie vasculaire de la face

Antidépresseur : amitriptyline (LAROXYL)

Anticonvulsivant : topiramate (EPITOMAX)

Autres produits indiqués dans le traitement de fond de la migraine :

flunarizine (SIBELIUM),
indoramine (VIDORA),
oxétorone (NOCERTONE),
pizotifène (SANMIGRAN).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), DESERNIL a fait l'objet de 6 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Cette spécialité est commercialisée, depuis 1948 au niveau mondial, et depuis 1962 en France.

Efficacité

Cette spécialité est commercialisée depuis 1948. Les données d'efficacité disponibles à ce jour sont parcellaires.

Une revue de la littérature¹, publiée en 1998, fait état de 11 études cliniques en double aveugle comparatives (versus placebo ou comparateur actif [pizotifène, lisuride, propranolol ou flunarizine]). Ces études ont été réalisées entre 1964 et 1986.

Les résultats ont été analysés chez 596 patients migraineux (70%) sur un total de 849 sujets. Les critères d'inclusion ne sont pas fournis avec précision.

La dose administrée a varié de 3 à 6 mg/jour. La posologie de l'AMM du méthysergide est de 3,3 mg/jour à 4,95 mg/jour.

Les critères d'évaluation ne sont pas clairement décrits. Il n'est pas indiqué de critère principal, ni de test statistique pour chacune des études.

Compte tenu de ces insuffisances méthodologiques, les résultats ne peuvent être pris en compte.

Une étude² de 1986 a évalué l'efficacité du méthysergide versus 5-hydroxytryptophane chez des sujets migraineux. Il n'existe pas de spécialité en France à base de ce principe actif indiquée dans le traitement de fond de la migraine. En l'absence de groupe placebo, la quantité d'effet du méthysergide dans le traitement de fond de la migraine ne peut être établie.

¹ Silberstein SD. Methysergide. Cephalgia. 1998; 18: 421-435.

² Titus F et al. 5-Hydroxytryptophan versus methysergide in the prophylaxis of migraine. Randomized clinical trial. Eur Neurol. 1986; 25: 327-329.

L'efficacité du méthysergide a été évaluée dans une étude³ chez 130 sujets migraineux. Compte tenu de l'absence de groupe comparateur, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte.

Données de l'Afssaps

Suite à l'enquête de pharmacovigilance concernant les dérivés ergotés, les CRPV ont recueilli, sur la base de données du 1er janvier 1984 et le 31 juillet 2011, 13 cas associés à la prise de méthysergide, dont 11 cas de fibrose rétropéritonéale et 2 cas de polyvalvulopathie cardiaque.

La durée moyenne de traitement était de 52,5 mois, le délai moyen de survenue des effets indésirables était de 18,2 mois.

Une fenêtre thérapeutique d'arrêt de traitement d'un mois tous les 6 mois est recommandée. Selon les données de l'Afssaps, il a été estimé qu'en 2010 le nombre de patients traités dans le respect des recommandations (interruption du traitement d'un mois tous les 6 mois) était de 1 970 et celui des patients traités sans respect de cette recommandation était de 1 810. Les recommandations de fenêtre thérapeutique sont donc mal respectées dans plus de la moitié des cas.

La littérature rapporte des cas de fibrose rétropéritonéale essentiellement en cas de non-respect des durées de prescription (> 6 mois : 136 cas), et de manière moins fréquente en cas de respect des durées de prescriptions (< 6 mois : 12 cas). Parmi les cas de fibrose rétropéritonéale recueillis par les CRPV, la fenêtre thérapeutique a été respectée dans 3 cas. Le respect des fenêtres thérapeutiques n'empêche donc pas le risque de survenue de fibrose.

Données de pharmacovigilance du laboratoire

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période de juin 1968 au 31 octobre 2011. Au cours de cette période, 325 événements indésirables de fibrose concernant 256 patients ont été observés.

Parmi ces 325 effets, 80 (24,5%) seraient des valvulopathies, 148 (45,5%) des fibroses rétro-péritonéales et 68 (20,1%) des fibroses pleurales ou pulmonaires (les autres cas ne sont pas précisés).

De plus, le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} mars 2006 au 28 février 2009. Au cours de cette période, 175 effets indésirables ont été notifiés chez 51 patients. Parmi ces 175 effets, 91 ont été considérés comme graves. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont répertoriés dans la classification MedDRA selon les SOC « troubles du système nerveux » (n=17), « troubles cardiaques » (n=11), « troubles généraux et liés à la voie d'administration » (n=12).

Des données complètent ce PSUR pour la période du 1^{er} mars 2009 au 28 février 2011 au cours de laquelle 3 effets indésirables non graves ont été observés et un cas de fibrose rétropéritonéale.

Conclusion

Les données d'efficacité concernant le méthysergide sont anciennes et peu nombreuses. La démonstration d'efficacité du méthysergide dans le traitement de fond de la migraine reste de très faible niveau de preuve.

Comme pour l'ensemble des dérivés ergotés, il existe des risques de fibrose rétropéritonéale, pleuro-pulmonaire, péricardique ou des valves cardiaques.

³ Drummond PD. Effectiveness of methysergide in relation to clinical features of migraine. Headache. 1985; 25: 145-146.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'algie vasculaire de la face est une maladie sévère et invalidante altérant de façon marquée la qualité de vie du patient.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est défavorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité avec un niveau de preuve d'efficacité plus élevé et une meilleure tolérance, notamment les spécialités à base de propranolol et de métoprolol.

Le service médical rendu par cette spécialité **est insuffisant** dans ses indications.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.