

RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU VERAPAMIL (ISOPTINE ET GENERIQUES) DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Formes à libération immédiate :

ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé

VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé

ISOPTINE 120 mg, gélule

VERAPAMIL SANDOZ 120 mg, comprimé pelliculé

VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé

Formes à libération prolongée :

VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

VERAPAMIL TEVA L.P. 120 mg, gélule à libération prolongée

ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

VERAPAMIL BIOGARAN L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée

VERAPAMIL EG L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

VERAPAMIL MYLAN L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

VERAPAMIL RATIOPHARM L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

VERAPAMIL SANDOZ L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée

Laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS, BIOGARAN, EG LABO, MYLAN SAS, SANDOZ, TEVA SANTE.

DCI	vérapamil
Code ATC	C08DA01 (inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs)
Motif de l'examen	Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.
Indication concernée	« Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face ».

Critères de prise en charge	Population concernée : 28 000 à 56 000 patients en France (cf. paragraphe 06) <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
Conclusion	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Juillet 2015 mis à jour en octobre 2015
Durée de la RTU	3 ans
Indication	« Traitement prophylactique de l'angor vasculaire de la face ».
Protocole ¹	Le protocole établi conjointement entre l'ANSM et le laboratoire concerné prévoit notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de vérapamil dans le cadre de la RTU ² . L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM

02 CONTEXTE

Suite à la validation par l'ANSM, le 3 août 2015 mise à jour en octobre 2015, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités ISOPTINE et génériques (vérapamil), la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans l'indication retenue par l'ANSM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication définie dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :
« Traitement prophylactique de l'angor vasculaire de la face ».

Pour information, les spécialités ISOPTINE voie orale et ses génériques ont déjà une AMM, en fonction des dosages, pour :

Indication	<ul style="list-style-type: none">- Traitement de l'angor sous toutes ses formes- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque- Hypertension artérielle- Traitement de l'angor stable
SMR/ASMR	SMR important
Taux de remboursement	65%

¹ La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

² <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU>

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre l'indication, la posologie et les mises en garde, les autres mentions concernant le vérapamil notamment les contre-indications, les modalités de surveillance du patient, l'adaptation posologique, les modalités d'administration, les effets indésirables attendus sont identiques à celles de l'AMM. Il est donc impératif que le médecin prescrivait du vérapamil dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie

Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU (chapitre 3.1 du protocole de suivi) :

« Pour les AVF épisodiques : 40 mg 3 fois par jour avec une augmentation de 120 mg tous les 2-7 jours jusqu'à 480 mg. Au-delà, les doses peuvent être augmentées suivant le même schéma jusqu'à l'obtention de la dose nécessaire pour contrôler les crises. L'arrêt du traitement doit aussi être progressif : 1 comprimé tous les 5-7 jours. En cas de réapparition des crises, revenir à la dose du palier précédent.

Pour les AVF chroniques : La posologie nécessaire peut aller jusqu'à 960 mg/j. Exceptionnellement des doses de 1200 mg/j ont pu être proposées.

Pendant une crise, le vérapamil peut être associé aux triptans ».

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Algie vasculaire de la face répondant aux critères de l'International Headache Society (IHS) (3^{ème} édition, cf. fiche d'initiation).

Les données d'évolution de la maladie devront être appréciées 4 semaines après l'introduction du traitement ».

Contre-indications définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Ce sont celles de l'AMM, à savoir :

- hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à un des excipients.
- blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} et du 3^{ème} degrés non appareillés.
- choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
- hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg).
- dysfonctions sinusales.
- fibrillation / flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- en association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole.

Par ailleurs, l'association du vérapamil avec l'ivabradine est contre-indiquée (AMM du Procoralan®). »

Précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Ce sont celles de l'AMM auxquelles s'ajoutent des contrôles de la pression artérielle et des ECG spécifiquement demandés dans le cadre de cette RTU, voire des avis cardiologiques (voir ci-dessous).

Un contrôle de la pression artérielle (PA) et de l'ECG est indispensable chez tous les patients avant l'instauration du traitement par vérapamil (en cas d'anomalie une consultation cardiologique est nécessaire) et avant chaque augmentation de dose. Lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte le contrôle de la PA et de l'ECG doit aussi être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose.

En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse, ce contrôle est également nécessaire. Un contrôle ECG annuel doit être réalisé, même en absence de modification de la dose en cas d'utilisation chronique.

La surveillance doit être complétée par un suivi par un cardiologue en cas d'apparition d'une anomalie à l'ECG et/ou d'une mauvaise tolérance tensionnelle.

Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire :

- de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs).
- de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration).

Bradycardie : utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie.

Insuffisance hépatique : la métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.

Atteinte hépatique : des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immuno-allergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.

Atteinte rénale : le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Pathologies neuromusculaires : le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.

Sujets âgés : le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine. »

Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Liste I

Dans le cadre de cette RTU, la prescription initiale du vérapamil est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins des structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE^{3,4,5}

05.1 La maladie

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire, sans lésion sous-jacente. Elle se manifeste par des crises récurrentes d'emblée violentes de courtes durées qui atteignent leur paroxysme en quelques minutes et disparaissent complètement (sans traitement) en 1h30 en moyenne (de 15 minutes à 4 heures), séparées par des intervalles libres asymptomatiques. Il s'agit d'une maladie périodique, caractérisée par une double périodicité, circannuelle et circadienne, évoluant par salves de 2 à 8 semaines.

Durant les périodes de crises, la douleur peut survenir à horaires fixes, en particulier durant la nuit. Les crises entraînent souvent chez les patients un état d'agitation.

La douleur d'emblée intense, qui s'installe très rapidement, est presque toujours centrée sur l'œil, est en général unilatérale, mais diffuse souvent à la moitié du visage irradiant la tempe, le joue, la gencive et allant même parfois jusqu'au cou voire l'épaule. Cette douleur est associée à des signes. Les signes associés sont des signes autonomes ipsilatéraux (larmolement, congestion nasale, ptosis, myosis, œdème de la paupière et rougeur des yeux).

Il s'agit d'une affection sévère et invalidante altérant de façon marquée la qualité de vie du patient dont l'évolution de la maladie est imprévisible ; certains patients n'auront qu'une seule période de crises, d'autres verront leur maladie évoluer d'une forme épisodique à chronique.

La prise d'alcool est le seul facteur alimentaire favorisant la survenue des crises ; les odeurs fortes (principalement les solvants et la fumée de cigarette) et la sieste peuvent favoriser le déclenchement des crises.

L'AVF est associée à une activation trigémino-vasculaire et à des perturbations neuroendocrines et végétatives mais le mécanisme exact conduisant à la maladie n'est pas connu. Le rôle de l'hypothalamus (structure intervenant dans la régulation des fonctions endocrines et des rythmes éveil-sommeil) a été confirmé, expliquant, au moins en partie, les caractéristiques cycliques de l'AVF.

L'AVF est une pathologie rare de prédominance masculine débutant généralement entre 15 et 40 ans. Dans environ 10% des cas, la maladie est familiale. Les facteurs génétiques jouent un rôle dans la prédisposition à l'AVF. Le gène du récepteur de l'hypocrétine (HCRTR2) pourrait être impliqué.

05.2 Stratégie thérapeutique

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif définitif de l'AVF. Cependant des traitements efficaces existent pour soulager la douleur lors des crises (traitements aigus) et pour limiter la fréquence des crises (traitements prophylactiques).

³ Francis GJ et al. Acute and préventive pharmacologic treatment of cluster headache. Neurology 2010;75:463-73.

⁴ Cluster headache-acute and prophylactic therapy. Headache 2001;51:272-86.

⁵ www.orpha.net

Les traitements aigus comprennent l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée et l'inhalation d'oxygène (oxygénothérapie à haut débit).

En traitement de fond, le vérapamil peut être conseillé en première intention, compte tenu des données d'efficacité disponible et de la facilité d'utilisation ; le méthysergide (SMR insuffisant), l'indométacine (hors AMM), le topiramate (hors AMM), le lithium et les corticoïdes (prednisone notamment) sont proposés dans les recommandations avec une efficacité moindre et des effets rebonds potentiels (avec les corticoïdes).

Dans les cas réfractaires, la stimulation profonde de l'hypothalamus et les stimulateurs du grand nerf occipital ont fait l'objet d'essais expérimentaux.

Place du vérapamil (ISOPTINE et génériques) dans la stratégie thérapeutique :

Il persiste un besoin thérapeutique dans prophylactique de l'algie vasculaire de la face, pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), le vérapamil (ISOPTINE et génériques) pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

05.3 Analyse des données disponibles

5.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole validé par l'ANSM :

« L'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face repose sur quelques études cliniques et une revue de la littérature.

Les principales études de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous. ».

Auteurs	Type d'étude- Nombre de patients	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Leone⁶ (2000)	Randomisée, double-aveugle versus placebo N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.)	Fréquence des crises	Diminution de la fréquence des crises supérieure dans le groupe vérapamil. 80% de répondeurs. Constipation, hypotension et bradycardie dans le groupe vérapamil.
Buscone⁷ (1990)	Double-placebo, double-aveugle, cross over versus lithium N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.) Lithium 900 mg/j (300 mg t.i.d.)	Intensité, Fréquence et durée des crises Consommation d'antalgiques	Diminution de l'index de céphalée (HI) et de la consommation d'analgésiques (CA) dans les 2 groupes (p<0.01) Effets cardiovasculaires et hypotension plus fréquents dans le groupe vérapamil.
Gabai⁸ (1989)	Ouvert N=48	120 mg/j, augmentation progressive jusqu'à l'obtention de l'effet ou apparition d'EI.	Fréquence des crises	Une amélioration modérée (entre 25 et 75%) dans 6 patients (12%) Une amélioration importante (> 75%) dans 33 patients (69%). AVF épisodique (200-600 mg/j)

⁶ Leone M et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. Neurology 2000;54:1382-5.

⁷ Bussone G et al. Double-blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. Headache 1990; 30: 411-7.

⁸ Gabai I et al. Prophylactic treatment of Cluster Headache with Verapamil. Headache 1989; 29: 167-8

Auteurs	Type d'étude- Nombre de patients	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
				AVF chronique (120-1200 mg/j)

« Au total, le dossier comporte 2 études randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur et une étude ouverte.

3 études « positives », conduites chez 102 patients montrent une efficacité du vérapamil sur la diminution de la fréquence des crises par rapport au placebo ou au lithium chez les patients avec une algie vasculaire de la face épisodique ou chronique ainsi qu'une efficacité comparable à celle obtenue avec la prednisone et supérieure à celle de la méthysergide. »

Posologie

« Une revue de la littérature montre que les doses utilisées sont très variables (cf. annexe II du protocole de l'ANSM).

La dose efficace est variable, en générale elle doit être divisée en trois (voire quatre) doses quotidiennes. Dans la plupart des cas une fois la dose efficace atteinte les crises disparaissent complètement dans les cas d'AVF épisodique. Dans la forme chronique seulement dans environ la moitié des cas la disparition est complète. Dans les autres cas un traitement de secours est nécessaire.

Au total, en général les doses les plus fréquemment utilisées se situent entre 240 et 480 mg. Quelques patients peuvent être soulagés avec 120 mg, mais d'autres ont besoin d'une dose supérieure pouvant aller jusqu'à 1200 mg.

L'utilisation des doses élevées de vérapamil est fréquente. Le contrôle par ECG est indispensable avant le traitement et après chaque augmentation de doses lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte. En cas d'utilisation chronique, un ECG doit être réalisé annuellement même en absence de modification de la dose compte tenu que des arythmies peuvent apparaître chez des patients même avec une dose stable de vérapamil. »

5.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole validé par l'ANSM :

« Les données de la littérature rapportent que le vérapamil est parmi les produits les plus cardiopressifs. Les données publiées concernant des cas d'intoxication par vérapamil montrent une toxicité dose dépendante avec une incidence de collapsus et d'arrêts cardio-circulatoires marquée aux doses ingérées > 2g. Les intoxications aux vérapamil paraissent avoir le plus mauvais pronostic par rapport aux autres antagonistes calciques.

Les données de sécurité issues de rapports périodiques de pharmacovigilance sont cohérentes par rapport au profil de sécurité connu de vérapamil. Aucun fait nouveau ni de problème de sécurité n'a été rapporté pouvant faire rediscuter le bénéfice risque de ce produit.

Le contrôle par ECG est indispensable chez tous les patients traités par vérapamil, principalement chez ceux avec une dose élevée ainsi qu'en cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse. »

05.4 Résumé & discussion

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM estime que « Les données sont en faveur d'une présomption d'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face et d'un rapport bénéfice / risque présumé favorable. »

06 POPULATION CONCERNEE

La population concernée par le vérapamil (ISOPTINE et ses génériques) correspond aux patients de 15 ans et plus présentant une algie vasculaire de la face et chez lesquels un traitement prophylactique est nécessaire. Elle peut être estimée à partir des prévalences suivantes :

- Selon les données d'Orphanet⁵, la prévalence de l'algie vasculaire de la face est estimée à 0,5 à 1/1000 patients,
- La population des plus de 15 ans en France peut être estimée à 56 millions selon les données de l'INSEE⁹.

Sur ces bases, la population cible du vérapamil peut être estimée entre 28 000 à 56 000 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► La pathologie, l'algie vasculaire de la face, est fréquente, sévère et invalidante et peut altérer la qualité de vie du patient,

► Il n'y a pas d'alternative appropriée et remboursable dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face,

► L'utilisation de ce médicament semble indispensable pour le traitement prophylactique de ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation,

le Collège de la HAS considère que les spécialités ISOPTINE et génériques (vérapamil), doivent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

Le Collège alerte les prescripteurs et les décideurs sur le risque cardiaque lié à l'association du vérapamil avec les bêtabloquants et les anti-arythmiques.

⁹ www.insee.fr