



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mai 2012

GYNERGENE CAFEINE, comprimés
B/20 (CIP : 304 678-7)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Ergotamine (tartrate de)
Caféine anhydre
Code ATC : N02CA52 (alcaloïde de l'ergot)

Liste I

Date de l'AMM validée: 15 mai 1991

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

Ergotamine (tartrate de)
Caféine anhydre

1.2. Indication

« Traitement de la crise de migraine. »

1.3. Posologie

Adultes :

La dose usuelle recommandée est de deux comprimés (soit 2 mg de tartrate d'ergotamine), dès les prodromes de la crise.

Si la douleur persiste après une demi-heure, cette administration peut être renouvelée. Toutefois, la dose maximum par jour ne doit en aucun cas dépasser six comprimés, soit 6 mg de tartrate d'ergotamine.

Il est instamment recommandé de ne pas dépasser, pour une semaine, l'équivalent de dix comprimés de Gynergène caféine.

Enfants :

La posologie usuelle est la moitié de celle de l'adulte. Toutefois, le Gynergène caféine est déconseillé avant l'âge de 10 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N	: Système nerveux
02	: Analgésiques
C	: Antimigraineux
A	: Alcaloïdes de l'ergot
52	: Ergotamine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des dérivés de l'ergot de seigle indiqués dans la crise de migraine :
DIERGOSPRAY (dihydroergotamine), solution pour pulvérisation nasale
DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 1 mg/ml solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des spécialités ayant l'AMM dans le traitement de la crise de migraine.

AINS indiqués dans le traitement de la crise de migraine :

- MIGADVIL 400 mg (ibuprofène), capsule molle ;
- BIPROFENID 150 mg (kétoprofène), comprimé sécable ;

SALICYLES associés :

- CEPHALGAN (carbasalate de calcium + métoclopramide), poudre effervescente pour solution buvable en sachet.
- MIGPRIV (acétylsalicylate de lysine + métoclopramide), poudre pour solution buvable en sachet.

Triptans :

- ALMOGRAN (almotriptan), comprimé pelliculé
- RELPAX 20 mg et 40 mg (életriptan), comprimés pelliculés
- NARAMIG 2,5 mg (naratriptan), comprimé pelliculé
- IMIGRANE (sumatriptan), comprimé et solution pour pulvérisation nasale
- ZOMIG 2,5 mg (zolmitriptan), comprimé pelliculé
- ZOMIGORO 2,5 mg (zolimitriptan), comprimé orodispersible

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), GYNERGENE CAFEINE a fait l'objet de 33 000 prescriptions.

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

La première commercialisation mondiale de cette spécialité date de 1948.

Efficacité

L'efficacité de l'ergotamine dans le traitement de la crise de migraine a été démontré dans des études versus placebo^{1,2,3}.

Une étude⁴ en double aveugle a évalué l'efficacité de l'ergotamine versus naproxène chez 79 sujets migraineux. Le naproxène a été plus efficace en ce qui concerne le soulagement des céphalées (critère principal), mais sans différence en ce qui concerne la durée et la sévérité de la crise.

Données de l'Afssaps

Suite à l'enquête de pharmacovigilance concernant les dérivés ergotés, les CRPV ont recueilli, sur la base de données du 1^{er} janvier 1994 au 31 mars 2011, 4 cas associés à la prise de cette spécialité (dont 2 cas survenant pour des prises chroniques supérieures à 180 mois) :

- un cas de fibrose rétropéritonéale,
- un cas de fibrose pleurale,
- une hypertension pulmonaire sans précision,
- une polyvalvulopathie chez une patiente ayant par ailleurs reçue de la dexfenfluramine et du benfluorex.

Selon l'Afssaps, la littérature confirme que l'usage prolongé de cette substance, qui ne correspond pas à l'indication du traitement de la crise, et la pharmacodépendance favorisent la survenue de valvulopathies. L'estimation du nombre de patients traités au long cours en France n'est pas connue.

Le rapporteur de l'Afssaps conclut à la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité dans la migraine du fait d'un usage hors AMM comme traitement de fond et donc en dehors de la crise migraineuse.

L'utilisation réelle de l'ergotamine est mal connue, notamment en traitement prolongé où le risque apparaît le plus important.

Cette réévaluation du bénéfice-risque de l'ergotamine est a été votée à l'unanimité.

Données de pharmacovigilance du laboratoire

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période de 1^{er} décembre 2006 au 30 novembre 2009. Au cours de cette période, 110 cas d'événements indésirables dont 43 graves ont été observés.

¹ Dahlof C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. Cephalalgia. 1993;13:166-71.

² Kinnunen et al. Placebo-controlled double-blind trial of pirofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks.

³ Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. Curr Pain Headache Rep. 2003;7:55-62.

⁴ Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. Headache. 1992;32:280-2.

Deux décès ont été notifiés durant cette période : un cas diagnostiqué de valvulopathie et un cas du à un empoisonnement à l'ergotamine administré par voie injectable.

Conclusion

Les anciennes données concernant l'efficacité de l'ergotamine dans le traitement de la crise de migraine ont été établies versus placebo. L'efficacité semble minime.

L'utilisation de cette spécialité expose à des risques de fibrose, d'hypertension et de valvulopathie, en particulier en cas d'usage au long cours, c'est-à-dire hors du cadre de traitement de la crise.

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.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans son indication est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité, notamment les spécialités à base de triptans.

Le service médical rendu par cette spécialité **est modéré** dans le traitement de la crise de migraine

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : le nombre actuel de 20 comprimés n'est pas adapté au traitement de la crise de migraine et constitue une incitation à la poursuite du traitement. Il est souhaité qu'un conditionnement réduit soit mis en place afin d'éviter une utilisation prolongée.