



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mai 2012

IKARAN LP 5 mg, comprimés
Boîte de 30 (CIP: 339 287-4)

IKARAN Gé 2 mg/ml, solution buvable en gouttes
Flacon de 50 ml (CIP: 321 064-3)

Laboratoire PIERRE FABRE

dihydroergotamine (mésilate de)
Code ATC : N02CA01 (alcaloïde de l'ergot)

Liste II

Date des AMM (procédure nationale):
IKARAN LP 5mg, comprimés : 19 septembre 1995
IKARAN Gé 2mg/ml, solution buvable en gouttes : 21 mars 1977

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

Dihydroergotamine (mésilate de)

1.2. Indications

- « - Traitement de fond de la migraine
- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).
- Proposé dans le traitement de l'hypotension orthostatique».

La seule indication remboursable est celle du traitement de fond de la migraine (Arrêté du 9 août 2007 – JO du 28 août 2007) qui fait l'objet de la réévaluation du service médical rendu et de la demande de réinscription.

1.3. Posologie

Un comprimé deux fois par jour ou 30 gouttes trois fois par jour.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N : Système nerveux
02 : Analgésiques
C : Antimigraineux
A : Alcaloïdes de l'ergot
01 : Dihydroergotamine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des dérivés de l'ergot de seigle

- à base de dihydroergotamine :

DIHROERGOTAMINE AMDIPHARM 3mg, comprimé

DIHROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

SEGLOR 5 mg, gélule

SEGLOR LYOC 5 mg, lyophilisat oral

TAMIK Gé 3 mg, capsule molle (générique)

- à base de méthysergide : DESERNIL 1,65 mg, comprimé

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), IKARAN a fait l'objet de 77 000 prescriptions.

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

3.1. Efficacité

Les premières spécialités à base de DHE dans le traitement de fond de la migraine sont apparues en fin des années 1940. Les données d'efficacité disponibles à ce jour sont parcellaires.

Les données d'efficacité disponibles concernant la DHE sont les suivantes :

- une étude non comparative¹,
- une étude non comparative à une posologie hors AMM²,
- une étude avec une forme intraveineuse dans le traitement de la crise³,
- une étude réalisée avec une forme de dihydroergotamine administrée par voie nasale dans le traitement de la crise⁴.

Ces études n'ont pas été retenues par la Commission de la transparence car leur pertinence clinique ne permet d'apprécier la quantité d'effet de la DHE dans l'indication de l'AMM du traitement de fond de la migraine. Par ailleurs, une étude ouverte évaluant la DHE versus flunarizine, sans critère principal identifié, publiée en langue espagnole (seul l'abstract est anglais) et publiée en 1989 n'a pas été prise en compte.

¹ Danic-Vergead C. Efficacité de la dihydroergotamine en prise unique dans le traitement de fond de la migraine – Sem Hop Paris 1991 ; 67: 383-386

² Buscaïno G.A. et al. Traitement préventif de la migraine par la dihydroergotamine à libération prolongée : comparaison de deux schémas thérapeutiques. Current Therapeutic Research 1991; 49: 925-926

³ Charles JA, Von Dohln P. Outpatient home-based continuous intravenous dihydroergotamine therapy for intractable migraine. Migraine 2010; 50: 852-862

⁴ Aurora SK et al. A randomised, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. Headache 2009;49: 826-837

- L'efficacité de la DHE a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo. Cette étude non publiée a été réalisée en 1984 chez 40 adultes ayant au moins 3 crises de migraine par mois.

Le diagnostic de la migraine reposait sur l'existence d'une céphalée paroxystique avec au moins 2 des critères suivants : localisation hémicrânienne, migraine ophtalmoplégique, antécédents familiaux de migraine, début de migraine avant l'âge de 20 ans. Ces critères d'inclusion anciens ne correspondent plus aux standards actuels.

IKARAN a été administrée à un groupe de 20 sujets à la posologie journalière de 2 fois 5 mg, soit la posologie de l'AMM, l'autre groupe étant sous placebo.

Aucun critère principal de jugement n'a été identifié parmi les 5 critères d'évaluation.

Après 30 jours de traitement, le nombre de crises durant le traitement a été réduit de 1,95 crise dans le groupe IKARAN et de 0,42 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Compte tenu de la courte durée de traitement, des critères d'inclusion, et de l'absence de critère principal, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

- Une analyse groupée⁵ d'études cliniques ayant évalué la DHE a été réalisée en 2010. La plupart des études ont été réalisées en ouvert, non contrôlées et ont évalué l'efficacité de la DHE dans le traitement de la crise et le traitement de fond. De plus, elle a regroupé des études de phase I, II et III. Les formes administrées sont des formes per os, nasales, sous cutanées ou intraveineuses. Les posologies et les durées de traitements ne sont pas connues. Compte tenu de ces insuffisances méthodologiques, cette analyse groupée ne permet d'apprécier la quantité d'effet de la DHE dans le traitement de fond de la migraine.

- Etude Promise⁶

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo. Les sujets migraineux ont été traités pendant 5 mois avec de la dihydroergotamine (10 mg/jour) ou ont reçu un placebo.

Cette étude, précédemment analysée par la Commission en 2003 (cf. avis du 2 avril 2003), a montré que la DHE ne différait pas du placebo sur la réduction de la fréquence des crises de migraine (critère principal).

Une différence a été observée en faveur de la dihydroergotamine sur les critères suivants : réduction de la durée moyenne d'une crise, diminution de l'intensité des crises, préférence du patient. Ces résultats sur des critères secondaires ne leur confère qu'une valeur exploratoire.

Le dossier du laboratoire comporte également une analyse en sous-groupe de l'étude PROMISE portant sur 288 patients définis par un score inférieur à 80 sur l'échelle MSQ qui correspond à des patients avec handicap fonctionnel élevé, susceptibles de nécessiter un traitement de fond.

Or, si cette échelle est citée dans des publications en langue anglaise, le seul questionnaire validé en France est l'échelle QVM (Qualité de vie des migraineux).

De plus, le choix du seuil de 80 est fondé sur un « consensus d'experts du comité scientifique de l'étude » et non sur des données de la littérature.

Enfin, ce sous-groupe de patients a été défini *a posteriori*.

Compte tenu de ces insuffisances, ces résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission de la Transparence

⁵ Morren JA, Galvez-Jimenez N. Where is dihydroergotamine mesylate in the changing landscape of migraine therapy? Expert Opin Pharmacother 2010;11: 3085-93

⁶ Pradalier et al. « The PROMISE: PROphylaxis of Migraine with Seglor in French Primary Care » Drugs 2004; 18:1149-63.

3.2. Tolérance

Données de l'Afssaps

En 2007, les RCP des spécialités à base de dihydroergotamine ont été modifiés afin d'inclure les risques de fibrose et de vasoconstriction artérielle. Les modifications ont porté sur les rubriques « effets indésirables », « contre-indications », « mises en garde et précautions d'emploi », « effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines » et « surdosage ».

Une enquête de pharmacovigilance concernant les dérivés ergotés a été ouverte le 22 mars 2011 sur les risques de fibroses, valvulopathies et hypertension artérielle. Dans le même temps une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits a débuté le 4 avril 2011.

Entre le 1^{er} janvier 1994 au 31 mars 2011, les CRPV ont recueilli 32 cas associés à la prise de dihydroergotamine, dont :

- 21 cas de fibroses : 11 rétropéritonéales, 3 médiastinales, 4 pleurales, 1 myocardique et 2 pulmonaires. Pour deux observations, il est mentionné une fibrose multiple : médiastinale et rétropéritonéale dans un cas, et rétropéritonéale et pleurale dans l'autre cas.
- 6 cas de valvulopathies. Dans 5 cas, on retrouve un autre médicament suspect associé (Médiator, Célance). Depuis la fin de la période d'enquête, 7 nouveaux cas de valvulopathies ont été notifiés (dont 5 avec du Médiator en médicament suspect).
- 5 cas d'HTAP, hors contexte de valvulopathie. Dans 4 cas, on retrouve un anorexigène associé.

L'analyse de la littérature a mis en évidence divers cas de fibroses après un traitement prolongé par dihydroergotamine, et aucun cas de valvulopathie ou HTAP.

Les fibroses font suite à des traitements prolongés et peuvent être graves. Elles sont mentionnées dans les RCP des différentes spécialités.

Concernant les valvulopathies et les HTAP il n'y a pas de signal fort, mais la notification récente de nouveaux cas et le mécanisme d'action pharmacologique de la dihydroergotamine ne permettent pas d'exclure ce risque.

Le groupe de travail Pharmaco-Toxico-Clinique du 6 octobre 2011 a proposé un retrait de l'indication du traitement de fond de la migraine pour la dihydroergotamine.

Pour l'ensemble des dérivés ergotés, la Commission de pharmacovigilance a relevé que le risque de fibrose était déjà signalé et que les risques d'hypertension et de valvulopathie ne pouvaient être exclus. Elle a conclu à l'unanimité que la balance bénéfice/risque de la dihydroergotamine dans le traitement de fond de la migraine n'était pas favorable. Le groupe de travail Pharmaco-Toxico-Clinique du 6 octobre 2011 a proposé la suppression de cette indication pour les spécialités à base de dihydroergotamine par voie orale.

La Commission d'AMM a conclu le 15 décembre 2011 que la balance bénéfice/risque de la dihydroergotamine dans le traitement de fond de la migraine était défavorable.

Un arbitrage sous l'article 31 de la Directive 2004/27/CE a été déclenché afin qu'une évaluation soit réalisée au niveau européen. Il conduira à une décision de la commission européenne contraignante pour tous les états membres.

Données de pharmacovigilance du laboratoire

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} avril 2006 au 31 décembre 2011. Au cours de cette période, 60 effets indésirables concernant 31 patients ont été observés.

Les effets indésirables les plus fréquemment concernés ont été des cas de surdosage, ergotisme, nausées, vomissements, rash et prurit.

Ces données font également état d'un cas de valvulopathie cardiaque et deux cas de troubles pulmonaires (un cas de fibrose et l'autre cas sans diagnostic établi).

Par ailleurs deux observations d'anomalies cardiaques congénitales ont été rapportées chez des enfants dont la mère était traitée par IKARAN pendant la grossesse. Selon la méthode d'imputabilité, la relation de causalité avec IKARAN a été jugée douteuse dans les 2 cas.

3.3. Conclusion

Les données d'efficacité concernant les médicaments à base de DHE sont anciennes et parcellaires. La démonstration d'efficacité de la dihydroergotamine 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.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de fond de la migraine est défavorable.

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

Le service médical rendu par cette spécialité **est insuffisant** dans le traitement de fond de la migraine.

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.