



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15/02/2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 janvier 2000 (JO daté du 26 janvier 2000).

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale
Flacon de 1 ml (CIP : 347 382-2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

dihydroergotamine (mésilate de)

Liste II

Renouvellement conjoint :

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml, solution injectable en ampoule
2 ampoules (CIP : 364 383-3)

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 2 mg/ml, solution buvable
Flacon de 50 ml (CIP : 364 386-2)

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé
Boîte de 60 comprimés (CIP : 364 381-0)

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé
Flacon de 60 comprimés (CIP : 364 631-7)

Dates des AMM :

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé - 20/06/1986

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 2 mg/ml, solution buvable - 20/06/1986

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml, solution injectable - 23/10/1986

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale : 2 juin 1998.

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dihydroergotamine (mésilate de)

1.2. Indications

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml, solution injectable :

Traitement de la crise migraineuse.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé et 2 mg/ml, solution buvable :

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

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale :

Crises de migraine avec ou sans aura.

1.3. Posologie

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml, solution injectable :

Une ampoule (1 ml) par voie I.M., S.C. ou I.V. L'administration peut être répétée éventuellement une seconde fois, après 30-60 minutes, en cas de réponse insuffisante à la première injection.

Chez l'enfant de moins de 6 ans : 1/2 ampoule (0,5 ml) par jour.

Au-delà : 1 mg (1 ampoule) par jour.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé :

Un comprimé trois fois par jour, à prendre au milieu du repas avec un verre d'eau.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 2 mg/ml, solution buvable :

30 gouttes (1,5 ml) trois fois par jour à prendre dans un demi-verre d'eau au milieu des repas.

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale :

Une pulvérisation (0,5 mg) dans chaque narine dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Quinze minutes plus tard, chez les patients pour qui la première dose (1 mg) n'a pas été suffisante, une nouvelle pulvérisation (0,5 mg) peut être administrée dans chaque narine, aboutissant à une dose totale de quatre pulvérisations (2,0 mg) par crise.

La dose maximale à ne pas dépasser par 24 h est de 2 mg (= 4 pulvérisations) et la dose maximale à ne pas dépasser par semaine est de 8 mg (= 16 pulvérisations).

Utilisation chez les enfants et les personnes âgées : la sécurité et l'efficacité chez l'enfant de moins de 16 ans et les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale :

Avis de la Commission du 18 novembre 1992

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 19 février 1997

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM. Taux de remboursement : 65 %.

Avis de la Commission du 14 février 2001 – Réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est modéré.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml, solution injectable :

Avis de la Commission du 16 et 23 mars 1994

La Commission souhaite une réactualisation de l'indication thérapeutique en fonction des données récentes d'efficacité et de tolérance. Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique de l'AMM.

Avis de la Commission du 5 janvier 2000

Le niveau du service médical rendu est important. Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM. Taux de remboursement : 65 %.

Avis de la Commission du 14 février 2001 – Réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu est modéré.

Avis de la Commission du 24 novembre 2004

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM. Le service médical rendu a été considéré comme modéré. Taux de remboursement : 35 %.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 3 mg, comprimé :

Avis de la Commission du 3 février 1999

Demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et d'agrément à l'usage des collectivités pour une présentation complémentaire. Proposition d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 14 février 2001 – Réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu est faible dans l'indication « traitement de fond de la migraine » et un service médical rendu insuffisant dans les autres indications.

Avis de la Commission du 4 septembre 2002

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication du traitement de fond de la migraine, à la posologie de l'AMM. Taux de remboursement : 35 %.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 2 mg/ml, solution buvable :

Avis de la Commission du 14 février 2001 – Réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu est faible dans l'indication « traitement de fond de la migraine » et un service médical rendu insuffisant dans les autres indications.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
N02 : ANALGESIQUES
N02C : ANTIMIGRAINEUX
N02CA : ALCALOIDES DE L'ERGOT
N02CA01 : Dihydroergotamine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les dérivés de l'ergot de seigle.

- Traitement de fond de la migraine :

Dihydroergotamine :

- IKARAN Gé solution buvable à 2 mg/ml
- IKARAN LP 5 mg, comprimé
- SEGLOR Gé 2 mg/ ml solution buvable
- SEGLOR LYOC 5mg
- SEGLOR 5mg gélule
- TAMIK Gé 3 mg capsule molle

Méthysergide : DESERNIL-SANDOZ 1,65 mg comprimé

- Traitement de la crise migraineuse :

GYNERGENE CAFEINE (Tartrate d'ergotamine)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

A/ Traitement de la migraine

Traitement de fond de la migraine :

- β bloquants

propranolol :

- AVLOCARDYL 40 mg comprimé sécable et ses génériques
- AVLOCARDYL LP 160 mg gélule à libération prolongée
- HEMIPRALON LP gélule à libération prolongée

métoprolol :

- SELOKEN LP 200 mg comprimé à libération prolongée
- LOPRESSOR LP 200 mg comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

- Inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine :

Amitriptyline :

- LAROXYL, comprimés à 25 mg et 50 mg, solution buvable à 40 mg/ml et solution injectable à 50 mg/2 ml (indiqués dans les algies rebelles).

- Anti-sérotoninergiques :

- oxétorone : NOCERTONE
- pizotifène : SANMIGRAN (réservé à l'adulte et l'enfant > 12 ans)
- indoramine : VIDORA
- flunarizine : SIBELIUM (lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées ; chez l'adulte et exceptionnellement chez l'enfant de plus de 10 ans)

- Topiramate : EPITOMAX comprimé à 50 mg et EPITOMAX gélules à 25 mg et à 50 mg.

Traitement de la crise migraineuse :

Traitements non spécifiques :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) suivants : le naproxène, l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac;
- l'aspirine en monothérapie, en association avec le métopropramide ;
- le paracétamol en monothérapie.

Traitement spécifique :

- les triptans : ALMOGRAN (Almotriptan), RELPAX (életriptan), NARAMIG (naratriptan), IMIGRANE (sumatriptan), ZOMIG, ZOMIGORO (zolmitriptan).

B/ Insuffisance veino-lymphatique

Il n'y a pas de spécialités ayant un service médical rendu suffisant dans cette indication.

C/ Hypotension orthostatique

GUTRON (midodrine) est réservé au traitement des hypotensions orthostatiques sévères (non commercialisé en ville).

Sinon, il n'y a pas de spécialités ayant un service médical rendu suffisant dans cette indication.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Une étude a été versée au dossier par la firme.

L'étude Boureau¹, randomisée, double-aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du sumatriptan en spray nasal à celles de la dihydroergotamine en spray nasal dans le traitement aigu de la migraine. 368 patients (population en intention de traiter) ont été traités pour 2 crises de migraine par chacun des 2 produits. Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur 60 minutes après la première dose. Après sumatriptan, 53 % des patients ont vu leurs douleurs passer du grade 2 ou 3 au grade 0 ou 1 versus 41 % après dihydroergotamine (p<0,001). Dans le cadre de cette étude la seconde pulvérisation de DIERGOSPRAY a été effectuée 30 minutes après la première. 10 % d'effets secondaires ont été observés dans chaque groupe.

Cette étude ne permet pas de modifier le précédent avis de la Commission de Transparence (14 février 2001).

¹ Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract.* 2000; 54 (5) : 281- 6.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2005) :

- DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA solution buvable a fait l'objet de 6.000 prescriptions : 3.000 dans l'hypotension, 2.000 dans la migraine et 1.000 dans la céphalée. La posologie moyenne a été de 96,8 gouttes/jour et la durée moyenne de prescription a été de 33,2 jours.
- DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA comprimé a fait l'objet de 2.000 prescriptions. La seule indication de prescription a été la céphalée. La posologie moyenne a été de 2 comprimés/jour et la durée moyenne de prescription a été de 30 jours.
- DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA solution injectable a fait l'objet de 3.000 prescriptions. La seule indication de prescription a été la migraine. La posologie moyenne a été de 1 ampoule/jour et la durée moyenne de prescription a été de 2 jours.
- DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale a fait l'objet de 12.000 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans la migraine (83,3%). La posologie moyenne a été de 2 pulvérisations/jour et la durée moyenne de prescription a été de 86,2 jours.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

A/ Migraine

DIERGOSPRAY / DIHYDROERGOTAMINE solution injectable :

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 symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités dans la migraine est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA comprimé et solution buvable :

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 l'indication de la migraine est faible.

Ces spécialités sont des traitements d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

B/ Traitement de l'hypotension orthostatique

(uniquement DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA comprimé et solution buvable)

L'hypotension orthostatique se caractérise habituellement sans signes cliniques de gravité. Une perte de connaissance brutale peut être à l'origine d'une chute potentiellement traumatisante.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est insuffisant.

C/ Insuffisance veinolympatique

(uniquement DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA comprimé et solution buvable)

L'insuffisance veinolympatique n'entraîne pas de complications graves, ni de dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est insuffisant.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations de l'ANAES (2002) sur le traitement de fond de la migraine² préconisent l'instauration d'un traitement prophylactique en fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, et aussi dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent.

L'instauration d'un traitement de fond est également recommandée pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (défini comme une utilisation depuis 3 mois, 6 à 8 prises de traitement de crise par mois et cela même en cas d'efficacité).

Il est recommandé de débiter en monothérapie, à dose progressivement croissante.

Aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap..), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...).

Dans la stratégie thérapeutique de l'ANAES, sont recommandés:

- en première intention : propranolol, métoprolol, oxétorone, et amitriptyline
- en seconde intention : pizotifène, flunarizine, indoramine.

Le méthysergide est un traitement de fond efficace, mais il expose au risque de fibrose rétro-péritonéale et doit être réservé aux migraineux sévères résistants aux autres traitements.

Selon ces mêmes recommandations, la dihydroergotamine est un traitement de fond bien toléré, dont l'efficacité reste à confirmer.

² Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

Le topiramate est une nouvelle molécule dans le traitement de fond de la migraine. Elle ne fait, de ce fait, pas partie des dernières recommandations de l'ANAES.

En cas d'échec du traitement prophylactique, deux possibilités peuvent être envisagées : soit la posologie peut être augmentée, en l'absence d'effets indésirables ; soit un autre traitement de fond peut être proposé. L'association de 2 traitements de fond à plus faible dose peut être envisagée dans le but de réduire les effets indésirables de chaque molécule, après les avoir testés séparément. En cas d'échecs répétitifs, il faut évaluer l'observance ou se méfier d'un passage en abus médicamenteux.

Toujours selon les recommandations de l'ANAES de 2002, en matière de traitements de la crise migraineuse on distingue :

- les traitements non spécifiques (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- les traitements spécifiques (triptans et dérivés ergotés), qui, par action sur les récepteurs 5 HT_{1B/D}, inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse.

Patients déjà traités par des traitements non spécifiques :

Il est recommandé, lors de la première consultation, d'interroger le patient sur son traitement habituel et sur le soulagement que lui apporte ce traitement (accord professionnel) :

- Etes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?

Si le patient répond oui aux 4 questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement.

Si le patient répond non à au moins 1 des 4 questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'a pas été soulagé 2 heures après la prise de l'AINS. Si l'AINS est inefficace ou mal toléré, un triptan est prescrit d'emblée.

Patients déjà traités par des traitements spécifiques :

- Tartrate d'ergotamine

Il est recommandé de ne pas modifier le traitement quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose (accord professionnel).

- Triptans

Il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimes (grade B).

Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan (accord professionnel). Un patient non répondeur à un triptan lors de la 1^{re} crise peut ensuite être répondeur (grade A). Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance (accord professionnel).

6.3. 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 de la migraine.

6.3.1. Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 35 %