

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

19 décembre 2001

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans
par arrêté du 26 février 1999 - (J.O. du 4 mars 1999)

SIBELIUM 10 mg, comprimé sécable
Boîte de 30

Laboratoires JANSSEN CILAG

chlorhydrate de flunarizine

Date de l'AMM : 28 mai 1985

Modifiée les : 24/02/1987 (Effets indésirables),
11/07/1991 (Extension d'indication au traitement de fond de la migraine),
29/12/2000 (modification de la posologie dans l'indication migraine)

Motif de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
- modification de la posologie chez l'adulte de moins de 65 ans dans l'indication migraine (passage de la dose recommandée de 10mg à 5mg par jour)

I - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif : flunarizine

Indications thérapeutiques :

- Traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire
- Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

Posologie et mode d'administration :

Vertiges :

. Adulte : 1 comprimé le soir au coucher. La durée de traitement recommandée est de 1 mois. Ne pas dépasser deux mois de traitement.

Migraine :

⇒ **Adulte de moins de 65 ans : 5mg (1/2 comprimé) par jour le soir, pendant 4 à 8 semaines**

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.

En cas de réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose à 10mg (1 comprimé) par jour pourra être envisagée en fonction de la tolérance.
Ne pas dépasser une durée de traitement de 6 mois.

- Adulte de plus de 65 ans : 5mg (1/2 comprimé) par jour le soir, pendant 4 à 8 semaines

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.
Ne pas dépasser une durée de traitement de 6 mois.

- Enfant de plus de 10 ans : à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 5 mg/jour. La durée de traitement ne devra pas dépasser 2 mois.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 4 janvier 1995

Lors de la réinscription du produit la Commission de la Transparence avait souhaité que l'attention des prescripteurs soit attirée sur le fait que c'est au cours du traitement des troubles vertigineux que le rapport bénéfice / risque de ce produit est le moins bon. Elle souhaitait que la firme privilégie l'indication dans le traitement fond de la migraine.

Avis de la Commission du 7 octobre 1998

L'évolution des prescriptions entre les 2 indications montre que les prescriptions dans la migraine sont en augmentation ce qui correspond aux souhaits de la Commission.

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux central
07 : Autres médicaments du système nerveux
C : Antivertigineux
A : Médicaments antivertigineux
03 : Flunarizine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux central
C18 : Vertiges
P1 : Médicaments à visée antivertigineuse (dont vasodilatateurs)

C12 : Migraines
P2 : Médicaments préconisés en traitement de fond
P2-3 : Autres

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus :

- Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont les spécialités indiquées dans les vertiges et/ou le traitement de la migraine.

- Médicaments de comparaison :

Médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine :

- Spécialités à base de Dihydroergotamine
groupe générique DIHYDROERGOTAMINE 2mg/ml solution buvable
Spécialité de Référence : DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 2mg/ml

groupe générique DIHYDROERGOTAMINE 3mg comprimé
Spécialité de Référence : DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 3mg cp

SEGLOR 5mg gélule et SEGLOR LYOC 5mg lyophilisat (dihydroergotamine)
IKARAN LP 5mg (dihydroergotamine)

- β BLOQUANTS : AVLOCARDYL, HEMIPRALON (propranolol) , LOPRESSOR et SELOKEN (métoprolol)
- DESERNIL SANDOZ (méthysergide)
- VIDORA (indoramine) ,
- NOCERTONE (oxétorone),
- SANMIGRAN (pizotifène)

Médicaments indiqués dans le traitement des vertiges :

- Spécialités à base de bétahistine
Groupe générique bétahistine
Spécialité de Référence : SERC 8mg comprimé

EXTOVYL 12 mg, gélule (bétahistine)
LECTIL 16 mg, comprimé (bétahistine)
BETASERC 24 mg, comprimé (bétahistine)

- Spécialités à base de trimétazidine
Groupe générique trimétazidine 20mg/ml
Spécialité de Référence : VASTAREL 20mg/ml

Groupe générique trimétazidine 20mg
Spécialité de référence VASTAREL 20mg comprimé

- AGYRAX 25mg (méclozine chlorydrate)
- TANGANIL (acétyl leucine)

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- *Dans l'indication migraine :*

- le premier en nombre de journées de traitement :
SEGLOR 5mg gélule
- les plus économiques en coût de traitement médicamenteux :
NOCERTONE 60mg
PROPRANOLOL RATIOPHARM 40mg
- le dernier inscrit :
VIDORA 25mg

- *Dans l'indication vertiges :*

- le premier en nombre de journées de traitement :
SERC 8 mg
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
EXTOVYL

- le dernier inscrit :
SERC 8mg (Boîte de **90**) / BETASERC 24mg

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques(2000)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Selon les données des panels IMS- DOREMA, les prescriptions se répartissent ainsi :

- de l'ordre de 25% dans l'indication migraine.
- de l'ordre de 50% dans l'indication vertiges.

Les données de pharmacovigilance françaises rapportent des cas de dépression et de syndromes extrapyramidaux (ajoutés au Résumé des caractéristiques du Produit dès 1987).

Réévaluation du Service Médical Rendu

Analyse des nouvelles données comparatives :

- Une étude de non infériorité (phase IV) comparant deux schémas posologiques de flunarizine (5mg par jour et 10mg par jour) au propranolol (160mg par jour) chez 800 sujets migraineux pendant 4 mois est présentée. Cette étude ne comportait pas de bras placebo.

Les critères d'évaluation principaux étaient multiples :

- pourcentage de sujets répondeurs (défini par une diminution relative de la fréquence des crises d'au moins 50% par rapport à la période basale) estimé sur 16 semaines et le pourcentage de patients répondeurs sur le dernier mois.
- nombre moyen de crises par mois estimé sur 4 mois et le nombre de crise considéré sur le dernier mois de traitement
-

Efficacité :

	Flunarizine 5mg (n=259)	Flunarizine 10mg (n=265)	Propranolol 160mg (n=259)
pourcentage de sujets répondeurs par mois	36%	44%**	44%
pourcentage de sujets répondeurs (dernier mois)	46%***	53%*	48%
Nombre moyen de crises / mois	2*	1,9*	1,9
Nombre de crises (dernier mois)	1,8*	1,6*	1,7

* versus propranolol p< 0.010

** versus propranolol p=0.010

*** versus propranolol p= 0.053

La flunarizine aux dosages 5 et 10mg se révèle non inférieure au propranolol 160mg.

Effets indésirables :

	flunarizine 5mg	flunarizine 10mg	Propranolol 160mg
Prise de poids*	60/259 (23%)	64/265 (24%)	39/259(15%)
Dépression	7/259 (2.7%)	2/265 (0.7%)	5/259 (1,9%)

*augmentation d'au moins 5% par rapport au poids initial.

Service Médical Rendu :

Dans l'indication migraine :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est faible

Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Dans l'indication vertiges :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est faible

Cette spécialité est un médicament symptomatique de recours dont la place est limitée

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité

Le Service Médical Rendu de la spécialité est faible.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM.

La commission souhaite réévaluer la spécialité lorsque de nouvelles données sur le rapport bénéfice /risque dans l'indication vertiges seront disponibles.

Taux de remboursement = 35%