

AVIS DE LA COMMISSION

27 octobre 2004

SIBELIUM 10 mg, comprimé sécable
Boîte de 30

Laboratoires JANSSEN CILAG

Chlorydrate de flunarizine

Liste I

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)

05/03/2004 (suppression de l'indication du traitement des vertiges)

Motif de la demande :

Modification des conditions d'inscription: retrait de l'indication « Traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire », suite à la réévaluation du rapport bénéfice risque de la spécialité dans l'indication.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

flunarizine

1.2. Indication

Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

1.3. Posologie

Dans l'indication 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 10 mg (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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

N	:	Système nerveux central
02	:	Analgésiques
C	:	Antimigraineux
X	:	Autres antimigraineux
07	:	flunarizine

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1 Médicaments ayant une indication dans le traitement de fond de la migraine :

- β bloquants :
 - o propranolol :
AVLOCARDYL 40 mg comprimé sécable et ses génériques
AVLOCARDYL LP 160 mg gélule à libération prolongée
 - o métoprolol :
SELOKEN LP 200 mg comprimé à libération prolongée
LOPRESSOR LP 200 mg comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
- Spécialités à base de dihydroergotamine (per os) :
 - DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 3 mg comprimé (Référence)
 - TAMIK 3 mg capsule molle (générique)
 - DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 2 mg/ml sol buvable en gouttes
 - SEGLOR 2 mg/ ml Gé (générique)
 - TAMIK 2 mg/ml Gé (générique)
 - SEGLOR LYOC 5mg et SEGLOR 5mg gélule
- Méthysergide : DESERNIL -SANDOZ 1,65 mg comprimé
- Autres spécialités :
 - o oxétorone : NOCERTONE
 - o pizotifène : SANMIGRAN
 - o indoramine : VIDORA
 - o topiramate : EPITOMAX 25 et 50 mg (AMM du 29/04/2004, demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en cours)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
SEGLOR 5mg gélule

Le plus économique en coût de traitement
PROPRANOLOL RATIOPHARM 40 mg

Le dernier inscrit
VIDORA (JO du 03/09/1997 inscription en ville)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de la migraine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Modifications de l'AMM

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence (19 décembre 2001¹) l'indication « Traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire » a été supprimée de l'AMM (rectificatif du 5 mars 2004).

Cette suppression a fait suite à l'analyse de données de pharmacovigilance sur la survenue de troubles extrapyramidaux, d'épisodes dépressifs et de prises de poids sous flunarizine dans l'indication du traitement des vertiges et à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité dans cette indication.

La rubrique « effets indésirables » du SIBELIUM a été modifiée selon le texte ci-après :

AMM 29/12/2000	Rectificatif du 05/03/2004
Sédation, somnolence Prise de poids et/ou augmentation de l'appétit Plus rarement ont été rapportés : Asthénie, troubles gastrointestinaux, céphalées, insomnies. Exceptionnellement, des cas de dépression ou de syndrome extrapyramidal ont été rapportés, principalement chez des sujets âgés et/ou migraineux, et/ou ayant des antécédents dépressifs, et traités à une posologie souvent supérieure à la posologie préconisée	Sédation, somnolence Prise de poids et/ou augmentation de l'appétit Plus rarement ont été rapportés : Asthénie, troubles gastrointestinaux, céphalées, insomnies. Des cas de syndrome extrapyramidal ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être long (environ 1 an). Ils sont majoritairement non graves mais peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (délai de régression moyen 3 mois). L'amélioration peut être incomplète et la mise en route d'un traitement anti-parkinsonien nécessaire. Dans certains cas, les symptômes peuvent persister malgré le traitement. Des cas de syndrome dépressif ont été rapportés. Ils apparaissent entre 5 à 8 mois après la mise en route du traitement. En général non graves mais dans certains cas la prescription d'antidépresseurs et/ou une hospitalisation peut s'avérer nécessaire.

3.2. Données sur l'utilisation du SIBELIUM

L'analyse des panels de prescription (DOREMA) montre que la part de prescription du SIBELIUM dans l'indication migraine a augmenté au cours des dernières années mais reste minoritaire : au cours de l'hiver 2003/2004, l'indication « migraine » représentait environ 30% des prescriptions et l'indication « vertiges » plus de 50%.

¹ renouvellement de l'inscription de la spécialité et modifications de la posologie dans l'indication migraine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie migraineuse se caractérise par une évolution vers une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des crises de migraine
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible

Cette spécialité est indiquée en seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par SIBELIUM dans l'indication migraine est faible.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations de l'ANAES (2002) sur le traitement de fond de la migraine préconisent l'instauration d'un traitement prophylactique dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent. Celui-ci est la résultante de plusieurs paramètres liés aux crises et aux traitements des crises : fréquence et/ou sévérité des crises de migraine ; efficacité des traitements de crise.

L'instauration d'un traitement de fond est également recommandée pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (défini comme une utilisation depuis plus de 3 mois de 6 à 8 prises de traitements de crise).

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 recommandés² :

- en première intention : propranolol, métoprolol, oxétorone³, amitriptiline (hors AMM)
- en seconde intention : pizotifène, flunarizine, valproate de sodium, gabapentine (hors AMM), indoramine.

Des thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, rétrocontrôle) peuvent également être envisagées.

SIBELIUM est indiqué dans le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

En raison des risques de somnolence et de sédation, il est préférable de prendre le médicament le soir au coucher.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois et l'évaluation du traitement devra être réalisée au bout de 3 mois.

² Il est précisé « aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres (grade A). Le choix du traitement repose donc sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient »

³ Nocetone (oxétorone) a obtenu une AMM le 14/10/1974. Cette spécialité est commercialisée en France et en Belgique.

4.3. Population cible

La suppression de l'indication « vertiges » conduit à limiter la population cible de SIBELIUM à la population des patients migraineux susceptibles de bénéficier d'un traitement de fond et pour lesquels un traitement de fond de première intention n'a pas été satisfaisant.

La population cible de SIBELIUM dans la migraine est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la migraine comprise entre 12% et 17% chez les sujets de plus de 18 ans,
- une population d'environ 46 millions de personnes de plus de 18 ans (INED 2004);

Au regard des enquêtes réalisées, on estime que parmi les patients migraineux (5,5 à 7,8 millions) environ un quart seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement de fond soit environ entre 1,3 et 2 millions de patients.

Les critères fondant l'instauration d'un traitement de fond sont multiples et peuvent être croisés chez un même patient. Dans la stratégie thérapeutique du traitement de la migraine, SIBELIUM est indiqué en seconde intention lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. Sur la base des données issues des essais cliniques, l'hypothèse d'environ 50% de patients répondeurs au traitement de première intention est retenue.

La population cible de SIBELIUM serait ainsi comprise entre 650 000 et 1 million de patients.

Remarques:

- 1) En l'absence de donnée, le nombre de patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux traitements de première intention ne peut être quantifié.
- 2) A partir de l'analyse des ventes de spécialités antimigraineuses et d'enquêtes épidémiologiques, il apparaît que le nombre de personnes effectivement traitées en prophylaxie de la crise de migraine serait nettement inférieur à cette estimation et de l'ordre de 250 000 à 300 000 personnes. A partir des déclarations de ventes des spécialités pharmaceutiques et des données de prescriptions précédentes, on estime qu'au cours de l'année 2002, environ 12 000 patients auraient été traités par SIBELIUM pour migraine.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de 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 la seule indication « Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées » et à la posologie de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.4.2 Taux de remboursement : 35%