

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 septembre 2016

Date d'examen par la Commission : 7 septembre 2016

oxétorone fumarate

NOCERTONE 60 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 30 (CIP : 34009 318 085 3 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2016)	N02CX06 (autres antimigraineux)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de fond de la migraine »

SMR	Reste modéré.
Place dans la stratégie thérapeutique	NOCERTONE est un traitement de fond de seconde intention de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. Sa place est limitée dans la stratégie thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date (procédure nationale) : 14 octobre 1974, validée le 6 septembre 1994 Rectificatif d'AMM du 25/09/2013	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classement ATC	2016 N N02 N02C N02CX N02CX06	Système nerveux Analgésiques Antimigraineux Autres antimigraineux Oxétorone fumarate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité NOCERTONE 60 mg, comprimé pelliculé sécable suite à la demande de la Commission.

Dans son avis précédent (14 mars 2012) la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par NOCERTONE reste modéré dans l'indication de l'AMM à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'Afssaps du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de fond de la migraine ».

03.2 Posologie

« 1 à 2 comprimés par jour.

Dans les cas rebelles, la posologie peut être portée à 3 comprimés par jour sans la dépasser.

Répartir les doses au repas du soir et au coucher. L'oxétorone, visant à modifier le terrain migraineux, doit être pris quotidiennement pendant plusieurs mois.

L'oxétorone est dépourvu d'effets sur l'accès migraineux constitué et peut être associé avec les autres antimigraineux, notamment ceux utilisés en traitement de la crise. »

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	3 janvier 2007 Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.
Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
SMR	Le service médical rendu par NOCERTONE reste modéré dans l'indication de l'AMM à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'Afssaps du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine.
Date de l'avis (motif de la demande)	2 avril 2014 Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
SMR	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

NOCERTONE a une AMM en Belgique, au Luxembourg, en Tunisie et en France.
Il est commercialisé uniquement en France.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres antisérotinergiques et des bêta-bloquants indiqués dans le traitement de fond de la migraine.

Un antiépileptique, le topiramate, est indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco- thérapeutique	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
SANMIGRAN (pizotifène) <i>Novartis Pharma</i>	antisérotinergique	14 mars 2012	Modéré	Oui
SIBELIUM (flunarizine) <i>Janssen-Cilag</i>	antisérotinergique	14 mars 2012	Faible	Oui
EPITOMAX (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	antiépileptique	19 mars 2014	Important	Oui
AVLOCARDYL et génériques (propanolol)	bêta-bloquant	4 septembre 2013	Important	Oui
LOPRESSOR / SELOKEN (métoprolol) <i>Daiichi Sankyo / AstraZeneca</i>	bêta-bloquant	21 novembre 2012	Important	Oui

NOCERTONE est un antisérotinergique, comme SANMIGRAN et SIBELIUM.

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

► En raison des données d'efficacité et de sécurité, l'ANSM a conclu en 2013¹ au maintien du rapport bénéfice/risque favorable pour cette spécialité.

► Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis la dernière évaluation par la Commission.

► Les études non comparatives ou versus un comparateur n'ayant pas l'AMM dans le traitement de fond de la migraine n'ont pas été prises en compte.

► Les résultats d'une étude ancienne ont été fournis. L'étude Wasserfallen 1976² est une étude en double-aveugle versus placebo en cross-over. Vingt-et-un patients ayant une céphalée ont été inclus et traités par 180 mg/j d'oxétorone (posologie maximale) ou placebo pendant 6 semaines. Seulement quatorze patients ont été analysés à la fin de l'étude.

La publication ne fait notamment pas état de la définition d'un critère de jugement principal et de critères secondaires, de la méthode de randomisation, d'un éventuel calcul de nombre de sujets nécessaires, d'une définition claire des critères d'inclusion et de non inclusion, de la validité des critères d'évaluation et de tests statistiques.

Compte tenu des lacunes méthodologiques importantes, cette étude ne permet pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de NOCERTONE dans l'indication de l'AMM.

07.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1/09/2008 au 31/08/2011.

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité, les rubriques « propriétés pharmacodynamiques », « propriétés pharmacocinétiques » et « effets indésirables » ont été modifiées (cf. Annexe), notamment afin d'ajouter les effets indésirables suivants :

- Exceptionnels cas d'hyperprolactinémie, de galactorrhée et d'hypertrophie mammaire,
- manifestations extrapyramidales surtout à doses élevées,
- syndrome dépressif, syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement,
- colites microscopiques,
- appétit excessif.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour NOCERTONE.

07.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), NOCERTONE a fait l'objet d'environ 80 000 prescriptions. Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour une analyse qualitative des données.

07.4 Stratégie thérapeutique^{3,4}

Il est recommandé l'instauration d'un traitement prophylactique de la migraine en fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, et aussi dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent.

¹ Rectificatif d'AMM du 25/09/2013

² Wasserfallen JM. Double-blind study with oxetorone in cephalgia. Schweiz Rundsch Med Prax. 1976;65(33):1021-4.

³ 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.

⁴ Giraud G. Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant. 2005. EMC-Neurologie. Ed. Elsevier :223-231

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).

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...)

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...).

Les molécules dont l'efficacité est démontrée ayant une AMM sont les bêta-bloquants (propranolol, métoprolol) et le topiramate. Ils sont à utiliser en 1^{ère} intention. La flunarizine, l'oxétorone et le pizotifène sont des traitements de seconde intention.

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.

Des thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, rétrocontrôle) peuvent également être envisagées dans certains cas en fonction du profil psychologique du patient.

NOCERTONE est un traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. Sa place est limitée dans la stratégie thérapeutique. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique étant lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements associés, grossesse, traitements antérieurs...), NOCERTONE peut représenter une alternative pour certains patients.

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NOCERTONE reste modéré dans l'indication de l'AMM.

08.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de NOCERTONE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

▶ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Ancien RCP	RCP actuel
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Somnolence, surtout en début de traitement et à doses élevées.	Effets sur le système nerveux central Ils surviennent surtout à doses élevées : somnolence surtout en début de traitement, manifestations extrapyramidales (hypertonie, dyskinésie, tremblements) de fréquence inconnue.
Exceptionnellement : diarrhées profuses cédant à l'arrêt du traitement.	Effets digestifs Exceptionnellement diarrhées profuses cédant à l'arrêt du traitement. Fréquence inconnue : colites microscopiques (colite lymphocytaire ou colite collagène)
Exceptionnels cas d'hyperprolactinémie.	Effets sur les organes de la reproduction et effets endocriniens Exceptionnels cas d'hyperprolactinémie, de galactorrhée, et d'hypertrophie mammaire
	Effets psychiatriques Fréquence inconnue : syndrome dépressif, syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
	Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquence inconnue : appétit excessif <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance www.ansm.sante.fr .
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
ANTIMIGRAINEUX Code ATC : N02CX06 Antisérotonine. Antihistaminique H1. Antiémétique.	ANTIMIGRAINEUX Code ATC: N02CX06 En pharmacologie, le fumarate d'oxétorone est un antihistaminique H1 qui possède aussi des propriétés antagonistes de la sérotonine et la dopamine. Il possède également des propriétés antalgiques et antiémétiques.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
Non renseignée	Après administration orale d'une dose unique, l'absorption est rapide, la biodisponibilité est d'environ 10%, le pic sanguin maximum est atteint en 4 heures. Après une administration répétée, la concentration plasmatique d'équilibre est atteinte après 3 à 4 jours. La demi-vie d'élimination est d'environ 24h. La fraction métabolisée, en partie par glucurono-et sufoconjugaison dépasse 95%. L'élimination se fait par moitié par voie rénale et par voie intestinale. Après une dose unique, 40 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines et 46 % dans les fèces.