HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

flunarizine (chlorhydrate de)

SIBELIUM 10mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 328 294 4 6)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N07CA03 (autres produits du système nerveux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale : 28 mai 1985 (procédure nationale)</p> <p>Rectificatifs des :</p> <ul style="list-style-type: none">- 21/08/2014 : réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM modifiant les rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.8. Effets indésirables », « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques ».- 15/12/2014 : modification des rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.3. Contre-indications », « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « 4.6. Grossesse et allaitement », « 4.8. Effets indésirables », « 4.9. Surdosage ». <p>(cf 04.2 et annexe)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<table><tr><td>2016</td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>Système nerveux</td></tr><tr><td>N07</td><td>Autres produits du système nerveux</td></tr><tr><td>N07C</td><td>Antivertigineux</td></tr><tr><td>N07CA</td><td>Antivertigineux</td></tr><tr><td>N07CA03</td><td>Flunarizine</td></tr></table>	2016	N	Système nerveux	N07	Autres produits du système nerveux	N07C	Antivertigineux	N07CA	Antivertigineux	N07CA03	Flunarizine
2016
N	Système nerveux
N07	Autres produits du système nerveux
N07C	Antivertigineux
N07CA	Antivertigineux
N07CA03	Flunarizine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 4 mars 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et réévaluation du 14 mars 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de SIBELIUM restait faible dans l'indication concernée dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'ANSM du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine.

En 2014, l'ANSM a rendu les conclusions de cette réévaluation¹ :

- « le rapport bénéfice-risque de la flunarizine dans le traitement de fond de la migraine reste positif chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.
- l'efficacité et la sécurité d'emploi de la flunarizine n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. L'utilisation de la flunarizine n'est donc pas recommandée dans cette population.
- cette réévaluation confirme que le profil de tolérance n'a pas évolué et reste acceptable à condition que les contre-indications du traitement soient respectées, notamment en cas d'antécédents de dépression et chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux.»

¹ ANSM, Sibelium® 10 mg, comprimé sécable (flunarizine) - Réévaluation du rapport bénéfice-risque - Lettre aux professionnels de santé . <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Sibelium-R-10-mg-comprime-secable-flunarizine-Reevaluation-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 20/01/2017)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2011 au 31 mai 2015).

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 21/08/2014 et du 15/12/2014, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : restriction de l'utilisation pédiatrique aux enfants de plus de 12 ans et modification de la durée de traitement maximale à 6 mois, ajout de l'arrêt de traitement en cas de dépression ou de symptômes extrapyramidaux ;
- « 4.3. Contre-indications » : ajout de hypersensibilité, et maladie dépressive ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de recommandations sur la dose maximale et la surveillance des patients, ajout d'une mise en garde concernant les cas de fatigue ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : ajout de données concernant la grossesse et l'allaitement ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de plusieurs effets indésirables
- « 4.9. Surdosage » : suppression du lavage gastrique
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : modification du libellé

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

4.2.2 Evaluation du rapport bénéfice/risque aux Pays-Bas en pédiatrie

En février 2016, l'évaluation de SIBELIUM a été réalisée par Le Medicines Evaluation Board of the Netherlands (MEB)² concluant que la balance bénéfice-risque de l'utilisation de la flunarizine dans le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants et les adolescents est considérée négative en raison des risques d'augmentation de la prolactine, de la prise de poids, de potentiels effets sur la croissance et la maturation sexuelle, de sédation et de potentiels effets sur le système cognitif, de l'apparition de dépression et du risque associé de suicide, et d'apparition de

² Medicines Evaluation Board of the Netherlands (MEB), Public Assessment Report Type II variation - Scientific discussion, Sibelium 10 mg tablets (flunarizine), February 23, 2016

symptômes extrapyramidaux. Une restriction d'utilisation uniquement chez l'adulte a été décidée par l'autorité de santé des Pays-Bas en raison de doute quand à la sécurité d'emploi de la flunarizine dans le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants et les adolescents. Les conclusions du MEB quant à l'analyse des données de sécurité d'emploi de SIBELIUM pouvant remettre en cause la réévaluation du bénéfice/risque par l'ANSM en 2014, celle-ci a décidé d'analyser les données actualisées d'exposition et de tolérance dans la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans inclus. Cette analyse est toujours en cours à ce jour.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), SIBELIUM a fait l'objet d'environ 53 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la migraine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4}. SIBELIUM est un traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées (les médicaments utilisés en première intention sont les bêta-bloquants avec le propranolol et le métoprolol ainsi que le topiramate). 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...), SIBELIUM 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 mars 2012, la place de SIBELIUM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 mars 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ La spécialité SIBELIUM entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIBELIUM reste faible dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▀ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE SIBELIUM SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

Rectificatif d'AMM du 12.11.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie [...] <p>Enfants de plus de 10 ans, [...]. La durée de traitement ne devra pas dépasser 2 mois.</p> [...]	Posologie [...] <p>Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4).</p> [...] <p>Enfants de 12 ans et plus : à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 5 mg/jour (½ comprimé) le soir. La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois.</p> <p>Enfants de moins de 12 ans : l'efficacité et la sécurité d'emploi de la flunarizine n'ont pas été établies. L'utilisation de flunarizine chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée.</p> [...]
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
[...] <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Parkinson. • Antécédents de symptômes extrapyramidaux. • Antécédents de syndrome dépressif. 	[...] <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la flunarizine ou à l'un des excipients. • Symptômes préexistants de la maladie de Parkinson (voir rubriques 4.4 et 4.8). • Antécédents de symptômes extrapyramidaux (voir rubriques 4.4 et 4.8). • Maladie dépressive ou antécédents de syndrome dépressif récurrents (voir rubriques 4.4 et 4.8).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
[...]	<p>La flunarizine peut induire des symptômes dépressifs et des symptômes extrapyramidaux et révéler un syndrome parkinsonien, particulièrement chez le sujet âgé. [...]</p> <p>La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, en particulier pendant le traitement d'entretien, de sorte que les symptômes extrapyramidaux ou dépressifs soient détectés de façon précoce et ainsi interrompre le traitement.</p> <p>Dans de rares cas, une fatigue d'intensité progressivement croissante a été rapportée au cours du traitement par flunarizine : dans ce cas, le traitement doit être interrompu.</p> [...]
4.6. Grossesse et allaitement	4.6. Grossesse et allaitement
Grossesse <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. [...]</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la flunarizine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p>	Grossesse <p>Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la flunarizine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, sur le développement embryonnaire/fœtal, sur l'accouchement ou le développement postnatal.</p>

Rectificatif d'AMM du 12.11.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)
<div>[...]</div> Allaitement <div>[...]</div> <div>En l'absence de données chez l'homme, l'allaitement est déconseillé chez les patients traités par la flunarizine.</div>	<div>[...]</div> Allaitement <div>On ne sait pas si la flunarizine est excrétée dans le lait maternel.</div> <div>[...]</div> <div>La décision d'interrompre l'allaitement ou de continuer/d'interrompre le traitement avec la flunarizine doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.</div>
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
<div>[...]</div> <table><tr><th rowspan="3">Système Organe Classe</th><th colspan="4">Effets Indésirables</th></tr><tr><th colspan="4">Fréquences d'apparition</th></tr><tr><th>Très fréquent (≥ 1/10)</th><th>Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)</th><th>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)</th><th>Inconnu</th></tr></table>	Système Organe Classe	Effets Indésirables	Fréquences d'apparition	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu	<div>[...]</div> <table><tr><th rowspan="3">Système Organe Classe</th><th colspan="4">Effets Indésirables</th></tr><tr><th colspan="4">Fréquences d'apparition</th></tr><tr><th>Très fréquent (≥ 1/10)</th><th>Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)</th><th>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)</th><th>Inconnu</th></tr></table>	Système Organe Classe	Effets Indésirables	Fréquences d'apparition	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu
Système Organe Classe	Effets Indésirables
Fréquences d'apparition
Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu
Système Organe Classe	Effets Indésirables
Fréquences d'apparition
Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu
<div>[...]</div> <table><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td></td><td>Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Somnolence dont léthargie et insomnie</td><td>Coordination anormale ; Désorientation ; Agitation ; Ralentissement ;</td><td>Akathisie ; Bradykinésie ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Dyskinésies dont torticolis ;</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td></td><td>Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées</td><td></td><td></td></tr></table>	Affections psychiatriques	Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété	Affections du système nerveux	Somnolence dont léthargie et insomnie	Coordination anormale ; Désorientation ; Agitation ; Ralentissement ;	Akathisie ; Bradykinésie ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Dyskinésies dont torticolis ;	Affections gastro-intestinales	Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées	<div>[...]</div> <table><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Dépression ; Insomnie</td><td>Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Somnolence</td><td>Coordination anormale ; Désorientation ; Léthargie ; Paresthésie ; Impatience ; Ralentissement ; Acouphène ; Torticolis</td><td>Akathisie ; Bradykinésie ; roue dentée (phénomène de) ; Dyskinésies ; Tremblement essentiel ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Parkinsonisme ; sédation ; Tremblements</td></tr><tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td></td><td>Palpitations</td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td></td><td>Hypotension</td><td></td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td></td><td>Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées</td><td>Occlusion intestinale ; Sécheresse buccale ; Troubles gastro-intestinaux</td><td></td></tr><tr><td>Affections hépatobiliaires</td><td></td><td></td><td></td><td>Transaminases hépatiques augmentées</td></tr></table>	Affections psychiatriques	Dépression ; Insomnie	Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété	Affections du système nerveux	Somnolence	Coordination anormale ; Désorientation ; Léthargie ; Paresthésie ; Impatience ; Ralentissement ; Acouphène ; Torticolis	Akathisie ; Bradykinésie ; roue dentée (phénomène de) ; Dyskinésies ; Tremblement essentiel ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Parkinsonisme ; sédation ; Tremblements	Affections cardiaques	Palpitations	Affections vasculaires	Hypotension	Affections gastro-intestinales	Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées	Occlusion intestinale ; Sécheresse buccale ; Troubles gastro-intestinaux	Affections hépatobiliaires	Transaminases hépatiques augmentées
Affections psychiatriques	Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété
Affections du système nerveux	Somnolence dont léthargie et insomnie	Coordination anormale ; Désorientation ; Agitation ; Ralentissement ;	Akathisie ; Bradykinésie ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Dyskinésies dont torticolis ;
Affections gastro-intestinales	Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées
Affections psychiatriques	Dépression ; Insomnie	Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété
Affections du système nerveux	Somnolence	Coordination anormale ; Désorientation ; Léthargie ; Paresthésie ; Impatience ; Ralentissement ; Acouphène ; Torticolis	Akathisie ; Bradykinésie ; roue dentée (phénomène de) ; Dyskinésies ; Tremblement essentiel ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) Parkinsonisme ; sédation ; Tremblements
Affections cardiaques	Palpitations
Affections vasculaires	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées	Occlusion intestinale ; Sécheresse buccale ; Troubles gastro-intestinaux
Affections hépatobiliaires	Transaminases hépatiques augmentées
<div>[...]</div> <table><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Myalgie</td><td>Contractions musculaires</td><td></td></tr><tr><td>Affections des organes de reproduction et des seins</td><td></td><td>Douleur mammaire</td><td>Ménorragie ; Menstruations irrégulières ; Oligoménorrhée ;</td><td>Galactorrhée</td></tr><tr><td>Manifestations générales et anomalies au site</td><td></td><td>Asthénie</td><td>Œdème périphérique</td><td></td></tr></table>	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Contractions musculaires	Affections des organes de reproduction et des seins	Douleur mammaire	Ménorragie ; Menstruations irrégulières ; Oligoménorrhée ;	Galactorrhée	Manifestations générales et anomalies au site	Asthénie	Œdème périphérique	<div>[...]</div> <table><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Myalgie</td><td>Spasmes musculaires ; Contractions musculaires</td><td>Rigidité musculaire</td></tr><tr><td>Affections des</td><td></td><td>Irrégularités</td><td>Ménorragie ;</td><td>Galactorrhée</td></tr></table>	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Spasmes musculaires ; Contractions musculaires	Rigidité musculaire	Affections des	Irrégularités	Ménorragie ;	Galactorrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Contractions musculaires
Affections des organes de reproduction et des seins	Douleur mammaire	Ménorragie ; Menstruations irrégulières ; Oligoménorrhée ;	Galactorrhée
Manifestations générales et anomalies au site	Asthénie	Œdème périphérique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Spasmes musculaires ; Contractions musculaires	Rigidité musculaire
Affections des	Irrégularités	Ménorragie ;	Galactorrhée

Rectificatif d'AMM du 12.11.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)
d'administration	organes de reproduction et des seins	menstruelles ; Douleur mammaire	Troubles menstruels ; Oligoménorrhée ; Hypertrophie mammaire ; Diminution de la libido
[...]	Manifestations générales et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème généralisé ; Œdème périphérique ; Asthénie
[...]
[...]
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage
[...] Le traitement consiste en : administration de charbon, lavage gastrique, traitement symptomatique. [...]	[...] Le traitement consiste en : administration de charbon, traitement symptomatique. [...]
5. Propriétés pharmacologiques	5. Propriétés pharmacologiques
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5.1. Propriétés pharmacodynamiques
[...] ● Elle s'oppose de façon sélective à l'entrée des ions calciques dans la cellule, ce qui se traduit par : ○ Sur le plan cellulaire, une protection vis-à-vis de la surcharge calcique et de ses conséquences nocives. ○ Au niveau des fibres musculaires lisses des parois artérielles, une inhibition du spasme vasculaire engendré par les amines vasopressives libérées par l'endothélium et les plaquettes. Cet effet est particulièrement sensible dans les territoires artériels carotidiens internes et vertébrobasilaires. ○ Sur le plan rhéologique, une meilleure déformabilité des globules rouges entraînant une amélioration de la microcirculation.[...]	[...] La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique, et anticholinergique. [...] La flunarizine n'a pas d'effet sur la contractilité ou la conduction cardiaque [...] .