



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	Date initiale : 28 mai 1985 (procédure nationale) Rectificatifs des : - 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 ». (cf 04.2 et annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	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 quant 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
<p>Posologie [...] Enfants de plus de 10 ans, [...]. La durée de traitement ne devra pas dépasser 2 mois. [...]</p>	<p>Posologie [...] Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4). [...] 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. 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
<p>[...] • Maladie de Parkinson. • Antécédents de symptômes extrapyramidaux. • Antécédents de syndrome dépressif.</p>	<p>[...] • 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).</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
<p>[...]</p>	<p>La flunarizine peut induire des symptômes dépressifs et des symptômes extrapyramidaux et révéler un syndrome parkinsonien, particulièrement chez le sujet âgé. [...] 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. 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
<p>Grossesse Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. [...] 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>	<p>Grossesse 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)																														
[...] Allaitement [...] En l'absence de données chez l'homme, l'allaitement est déconseillé chez les patients traités par la flunarizine.					[...] Allaitement On ne sait pas si la flunarizine est excrétée dans le lait maternel. [...] 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.																														
4.8 Effets indésirables					4.8 Effets indésirables																														
[...]					[...]																														
<table border="1"> <thead> <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> </thead> </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	<table border="1"> <thead> <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> </thead> </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																															
[...]					[...]																														
Affections psychiatriques					Affections psychiatriques																														
Affections du système nerveux					Affections du système nerveux																														
Affections gastro-intestinales					Affections cardiaques Affections vasculaires																														
[...]					[...]																														
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Affections gastro-intestinales																														
Affections des organes de reproduction et des seins					Affections hépatobiliaires																														
Manifestations générales et anomalies au site					[...]																														
[...]					Affections musculo-squelettiques et systémiques																														
[...]					Affections des																														

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	Cedème généralisé ; Cedème 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				
[...]					[...]				
<ul style="list-style-type: none"> ● Elle s'oppose de façon sélective à l'entrée des ions calciques dans la cellule, ce qui se traduit par : <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.[...] 					<ul style="list-style-type: none"> ● La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique, et anticholinergique. [...] ● La flunarizine n'a pas d'effet sur la contractilité ou la conduction cardiaque [...] . 				



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mars 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 4 mars 2007 (JO du 28 mai 2008)

SIBELIUM 10mg, comprimé sécable

Boite de 30 (CIP : 328 294-4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	flunarizine (chlorhydrate de)
Code ATC (libellé)	N02CX07 (autres antimigraineux)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste I
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	Date de l'AMM (procédure nationale) : 28 mai 1985 Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.
Motif d'examen	Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

01 Contexte

Suite à l'arrêt du Conseil d'état du 27 mai 2011, la Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu par les spécialités s'étant vu reconnaître un SMR faible lors de leur dernière évaluation, si celle-ci était antérieure à la publication du décret n°2010-6 du 5 janvier 2011 ¹.

En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

02 Indication thérapeutique (RCP)

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

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011), SIBELIUM a fait l'objet de 82 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

Avis du 20 septembre 2006 (renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)

« Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM. »

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles

Aucune nouvelle donnée clinique n'est disponible depuis la dernière évaluation en 2006. Cette spécialité fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'AFSSAPS.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance, couvrant la période du 1^{er} juin 2006 au 31 mai 2011 qui est en cours d'évaluation à l'AFSSAPS.

Aucune modification du RCP n'a eu lieu depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence

Les données acquises de la science sur la migraine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

A noter que les recommandations de l'ANAES de 2002 sur la prise en charge de la migraine n'ont pas été actualisées².

Au total, dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'AFSSAPS, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence du 20 septembre 2006.

07 Réévaluation du 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.

Le service médical rendu par SIBELIUM reste faible 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.

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

► Taux de remboursement : 15%

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>

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.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 septembre 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 4 mars 2002 (JO du 28 mars 2002).

SIBELIUM 10mg, comprimés sécables
Boite de 30, code CIP : 328 294-4

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Flunarizine dichlorhydrate
Liste I

Dates de l'AMM : 28 mai 1985
Dernier rectificatif clinique : 5 mars 2004

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Flunarizine dichlorhydrate

1.2. Indications

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

1.3. Posologie

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.

Mode d'administration : En raison des risques de somnolence et de sédation, il est préférable de prendre le médicament au coucher.

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

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 bénéfique / risque de ce produit est le moins bon. Elle souhaitait que la firme privilégie l'indication dans le traitement de 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.

Avis de la commission du 19 décembre 2001

Le Service Médical Rendu de la spécialité est faible dans les indication migraine et vertiges.

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 bénéfique /risque dans l'indication vertiges seront disponibles.

Avis de la commission du 27 octobre 2004

Retrait de l'indication « vertiges »

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

3 MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
02 : ANALGESIQUES
C : ANTIMIGRAINEUX
X : AUTRES ANTI-MIGRAINEUX

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les Anti-sérotoninergiques indiqués dans le traitement de fond de la migraine :

- oxétorone : NOCERTONE
- pizotifène : SANMIGRAN (réservé à l'adulte et l'enfant > 12 ans)
- indoramine : VIDORA

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments du traitement de fond de la migraine.

1/ 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

2/ Méthysergide : DESERNIL-SANDOZ 1,65 mg comprimé

3/ 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

4/ Topiramate : EPITOMAX comprimé à 50 mg et EPITOMAX gélules à 25 mg et à 50 mg.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Une étude a été versée au dossier par la firme :

Etude Diener¹ :

Etude randomisée en double-aveugle dont l'objectif était de démontrer l'équivalence entre deux doses de flunarizine (5 et 10mg) et le propranolol 160mg sur la prévention des crises de migraine pendant 16 semaines.

La posologie utilisée pour flunarizine 10mg n'est pas en accord avec l'AMM qui précise qu'une augmentation de la dose à 10mg (1 comprimé) par jour pourra être envisagée en fonction de la tolérance en cas de réponse clinique insuffisante.

Par ailleurs, seuls les résultats en intention de traiter sont disponibles ce qui n'est pas suffisant pour permettre de conclure à l'équivalence des traitements. En effet, considérer tous les patients inclus et randomisés sans considération des déviations au protocole peut avoir pour effet de sous-estimer la différence réelle et favoriser la conclusion d'équivalence.

En conséquence les résultats de cette étude ne seront pas pris en compte par la commission de la Transparence.

Cette étude ne permet pas de modifier le précédent avis de la Commission de Transparence (27 octobre 2004).

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données fournies par le laboratoire (DOREMA, cumul mobile printemps 2006), SIBELIUM a fait l'objet de 211 000 prescriptions.

SIBELIUM est prescrit dans environ 39% des cas dans le traitement de la migraine et dans 39% des cas dans les vertiges.

Les prescriptions de cette spécialité s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours et dans 81% des cas à une posologie moyenne 10mg par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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 entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialités est faible.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

¹ Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E et al. „Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of fluarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily”. Cephalgia 2002, 22, 209-221.

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).

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...).

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 rétropéritonéale 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.

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.

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

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.

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 et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %

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.

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, amytriptiline (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 Nocertone (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%

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%