

Numero unique de document : GT062013013
Date document : 09/08/2013
Direction : NEURHO
Pôle : Synaps
Personne en charge : Catherine DEGUINES

Groupe de Travail

« Médicaments de Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie » – GT 06

Séance du 27/06/2013 de 9 :00 à 13 :00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BAKCHINE Serge		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BLACHE Jean-Louis		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHATILA Khodor	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
COLOMBINI Nathalie		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DEGUINES Catherine	Président/secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DJEZZAR Samira		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FERNANDEZ Augusto	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRANATO Philippe		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MERTES Paul-Michel		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PETITPAIN Nadine		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
POIRIER Marie-France		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PRIVAT Alain		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROLLAND Benjamin		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
THAO KY Georges		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VANHAUTTE Anne-Marie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WULFMAN René		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Présentation du groupe de travail		Pour information		
2.2	Règlement intérieur des groupes de travail (projet)		Pour information		
2.3	Calendrier des réunions du groupe		Pour adoption		

3. Dossiers Produits – Substances (National)					
3.1	GYNERGENE CAFEINE (tartrate d'ergotamine)	AF	Pour discussion		
3.2	EXEDRINIL (paracétamol, acide acétylsalicylique, caféine)	AF	Pour discussion		
3.3.	TIAPRIDAL (tiapride)	KC	Pour discussion		
5. Tour de Table					

Déroulement de la séance

Nom du dossier	GYNERGENE CAFEINE (tartrate d'ergotamine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	V04599
Firme concernée	AMDIPHARMA
Nom de l'évaluateur	Augusto FERNANDEZ
Horaire de passage	9 :30 – 10 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

GYNERGENE CAFEINE (tartrate d'ergotamine) est un antimigraineux ayant obtenu son AMM le 17 juin 1976 (validée le 15 mai 1991) dans l'indication "Traitement de la crise de migraine".

Les informations concernant la posologie figurant actuellement dans le RCP sont les suivantes : chez l'adulte 2 comprimés par jour (soit 2 mg de tartrate d'ergotamine et 200 mg de caféine) dès les prodromes de la crise. La prise peut être renouvelée après une demi-heure si la douleur persiste. La dose maximale par jour ne doit pas dépasser 6 mg et 10 comprimés par semaine. La dose chez l'enfant est la moitié de celle de l'adulte. Toutefois, il est déconseillé avant l'âge de 10 ans.

L'ergotamine est un dérivé de l'ergot de seigle et, comme le méthysergide, peut induire une fibrose valvulaire et un certain nombre de cas ont été publiés. 4 cas ont été notifiés en 27 ans aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance : 2 cas de fibrose rétropéritonéale, une polyvalvulopathie cardiaque et une "hypertension pulmonaire", alors que la prescription de cette substance médicamenteuse reste élevée (178475 unités officine vendues et 327 unités hôpital vendues en 2011).

Les cas associés à l'ergotamine ne sont pas toujours liés à une dose excessive mais plutôt à un usage prolongé, ce qui ne correspond pas à l'indication "traitement de la crise de migraine". Dans 2 cas sur 4, il existe manifestement une prise chronique pendant plus de 180 mois (plus de 15 ans), avec une posologie non précisée ou normale selon l'AMM. Les observations ne sont pas suffisamment détaillées mais un mésusage, un usage abusif paraissent très probables, les patients utilisant en chronique un traitement qui ne devrait pas l'être.

L'ergotamine est efficace dans le traitement de la crise aiguë de migraine. Cette efficacité a été démontrée dans des études méthodologiquement correctes utilisant les critères actuels d'efficacité. Elle pourrait être utile comme traitement de deuxième intention pour traiter les patients ne répondant pas aux triptans ou aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Certains patients présentant des récurrences peuvent bénéficier du traitement par ergotamine compte tenu de sa durée d'action prolongée.

Il est nécessaire dans ce contexte de :

Empêcher le mésusage et l'utilisation prolongée de l'ergotamine :

- en révisant le RCP et la notice pour mieux informer le médecin, le pharmacien et le patient.
- en limitant la durée de prescription et la possibilité de renouvellement avec des informations multiples aux prescripteurs, pharmaciens, patients,
- en proposant un "Plan de minimisation" du risque,
- en évaluant les mesures prises pour éviter les valvulopathies associées à un usage prolongé et à un abus avant et après action.

Question posée

Etes-vous d'accord avec les modifications du RCP (restriction de l'indication, modification de la posologie)?

Question posée

Etes-vous d'accord avec l'envoi d'une Dear Doctor Letter (DDL) ?

Question posée

Etes-vous d'accord avec l'étude d'utilisation?

AVIS DU GTNPA DU 27 JUIN 2013 : AVIS FAVORABLE

- aux modifications du RCP
- à la communication aux professionnels de santé pour les informer de ces modifications
- au besoin de réaliser une étude d'impact des mesures prises pour la bonne utilisation du médicament.

Par ailleurs, le groupe suggère une diminution du nombre des comprimés par boîte afin de limiter la consommation du médicament pour éviter l'abus médicamenteux.

Votes		
Nombre de votants sur nombre global	11	
Nombre d'avis favorables	11	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Nom du dossier	EXCEDRINIL (paracétamol, acide acétylsalicylique, caféine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	36207
Firme concernée	NOVARTIS
Nom de l'évaluateur	Augusto FERNANDEZ
Horaire de passage	10 :00 – 10 :30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

EXCEDRINIL a obtenu une AMM européenne le 9 février 2010 (Procédure décentralisée DE/H/1494/001) dans les indications "Traitement des céphalées et traitement des crises de migraine avec ou sans aura". En France ce produit est inscrit sur Liste II.

Le produit n'est pas actuellement commercialisé.

Les laboratoires NOVARTIS SANTE FAMILIALE déposent une demande de modification des Conditions de Prescription et Délivrance afin d'obtenir un statut de Prescription Médicale Facultative (PMF) en accord avec le statut d'exonération de chacune des substances actives et avec la possibilité de communiquer auprès du grand public.

La firme met en avant le fait que la "crise de migraine" est récemment devenue une indication autorisée pour les produits d'automédication.

Cette spécialité est commercialisée aux Etats-Unis depuis 1978 et a le statut OTC dans l'indication migraine depuis 1998. En Europe, des 17 états concernés par cette procédure décentralisée, la spécialité a obtenu le statut OTC dans l'état de référence (Allemagne) et 14 autres pays. Lors de la phase nationale de la procédure, en France ce produit a obtenu le statut Liste II en raison de l'indication "traitement des crises de migraine avec ou sans aura". En Italie pour la même raison la prescription médicale est obligatoire.

L'efficacité dans le traitement des céphalées et de la crise aiguë de migraine de l'association paracétamol, aspirine, caféine a été démontrée dans des études méthodologiquement correctes (double-insu, randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateur). La sécurité d'emploi est acceptable.

Néanmoins :

- Le paracétamol, la caféine et la codéine, en cet ordre, sont actuellement les 3 molécules les plus pourvoyeuses de céphalées par abus médicamenteux selon les recommandations pour la pratique clinique publiées par l'ANAES en septembre 2004. Plusieurs études, 3 aux Etats-Unis (1992-1995) et 1 en France (2001) ont montré que les médicaments en vente libre sont plus fréquemment utilisés que les prescriptions médicales.
- Selon les dernières recommandations françaises pour la Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant (Novembre 2012), l'association de la caféine au paracétamol et à l'aspirine n'a pas fait preuve clinique d'une potentialisation d'effet et ne peut pas être recommandée, d'autant que la caféine peut induire un abus médicamenteux, voire un comportement addictif. Par ailleurs, une revue Cochrane (Cafeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults ; 2012) conclut que la caféine à des doses ≤ 65 mg est inefficace comme analgésique adjuvant. Son efficacité est démontrée à des doses ≥ 100 mg.

Note d'évaluation interne :

Suite aux dépôts de demandes d'extension d'indication, les groupes de travail Neurologie Psychiatrie Antalgie (GTNPA N° 97 DU 26 NOVEMBRE 2009) et Prescription Médicale Facultative n'ont pas émis d'opposition à la possibilité d'utiliser en situation de PMF l'ibuprofène dosé à 400mg dans l'indication "migraine, après au moins un avis médical" chez l'adulte.

Les AINS sont actuellement le traitement de première intention pour le traitement des crises de migraine. Ils sont le seul traitement qui ne risque pas d'entraîner une chronicisation de la migraine et exposent moins à une céphalée chronique par abus médicamenteux fréquente avec d'autres traitements (par exemple association du paracétamol/codéine).

Néanmoins, compte tenu qu'il s'agit d'une maladie chronique, le passage en PMF pourrait occasionner une utilisation répétée pouvant être responsable à long terme des effets indésirables rénaux, gastro-intestinaux ou cardiovasculaires. Par conséquent, il est nécessaire pour éviter cette situation, d'informer les patients que si le nombre des crises par mois est élevé et l'utilisation du médicament fréquente et répétée, un avis médical est indispensable pour réévaluer et adapter le traitement si nécessaire et pour envisager éventuellement la mise en route d'un traitement antimigraineux prophylactique.

AVIS DU GTNPA DU 27 JUIN 2013 : AVIS DEFAVORABLE au passage de l'EXEDRINIL en Prescription Médicale Facultative. L'efficacité de la triple association dans le traitement de la crise de migraine a été démontrée (diminution de l'intensité de la douleur, % de répondeurs : soulagement ou disparition de la céphalée 2 heures après la dose, patients « pain free ») versus placebo et/ou comparateur. Cependant, il n'y pas des données pour affirmer que l'efficacité de l'association fixe est supérieure à l'efficacité de chaque substance séparément.

Par ailleurs, cette triple association n'a pas fait la preuve clinique d'une potentialisation de l'effet et le risque pourrait être important dû à l'addition du risque de chaque composant, d'autant plus important qu'elle pourrait être utilisée sans consultation médicale.

Le paracétamol et la caféine sont les deux molécules les plus pourvoyeuses de céphalées par abus médicamenteux, cette dernière pouvant induire un comportement addictif. De plus, une revue Cochrane (Cafeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults ; 2012) conclut que la caféine à des doses \leq 65 mg est inefficace comme analgésique adjuvant.

D'autre part, plusieurs études (Celentano et al, Headache, 1992 ; Kryst et Scherl, Headache, 1994 ; Von Korf et al, Pain, 1995 ; Lucas et al, Douleurs, 2001) montrent que dans les cas des céphalées par abus médicamenteux, les médicaments en vente libre sont plus fréquemment utilisés que les médicaments nécessitant une prescription médicale.

Votes		
Nombre de votants sur nombre global	11	
Nombre d'avis favorables	11	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Nom du dossier	BR Tiapridal (tiapride)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	VNL 10030 ; VNL 10031 ; NL 21977
Firme concernée	SANOFI-AVENTIS
Nom de l'évaluateur	Khodor CHATILA
Horaire de passage	10 :30 – 11 :30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<i>Sur l'utilisation du Tiapridal dans les différentes indications listées dans le RCP</i>	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<i>Avis complémentaire sur les autres molécules disponibles dans les indications visées</i>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Réévaluation du BR du Tiapridal

Question posée

Au vu des données d'efficacité présentées, pensez-vous que les indications, telles que présentées dans le RCP actuel peuvent, être maintenues ?

AVIS DU GTNPA DU 27 JUIN 2013 : Le dossier doit être rediscuté en prenant en compte les données de sécurité du médicament. D'autre part, le groupe a demandé des compléments d'information dans certaines indications.

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance