

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

chlorhydrate de vérapamil

**ISOPTINE 40 mg, 120 mg,
ISOPTINE LP 240 mg,**

comprimé enrobé, gélule, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Algie vasculaire de la face
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM.**

Place dans la stratégie thérapeutique	Le vérapamil est un traitement de première intention en prophylaxie de l'algie vasculaire de la face (AVF).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité issues de la littérature ayant rapporté une supériorité du vérapamil 360 mg par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises dans l'AVF épisodique avec toutefois un faible niveau de preuve (étude portant sur un effectif de 30 patients sans calcul du nombre de sujets nécessaires, durée limitée à 2 semaines, interrogations sur la transposabilité), – du profil de tolérance connu du vérapamil et des mises en gardes cardiovasculaires spécifiques associées dans cette extension d'indication, – et malgré, le besoin médical mal couvert dans cette maladie sévère,

	la Commission considère que les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) dans l'extension d'indication concernée est estimée entre 28 000 à 56 000 patients.
Demande de données	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude Leone et al. 2000 ⁸	9
3.2.2 Etude Bussone et al. 1990 ⁹	10
3.2.3 Rappel des autres données d'efficacité sur lesquelles a reposé la RTU octroyée en 2015	11
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	17
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19
6. Annexes – tableaux face-face des modifications de RCP des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil)	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées*	chlorhydrate de vérapamil (C08DA01) ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 75 comprimé(s) (CIP : 34009 305 458 0 5) ISOPTINE 120 mg, gélule – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 gélule(s) (CIP : 34009 354 779 1 0) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 90 gélule(s) (CIP : 34009 371 404 2 3) ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 328 674 1 7) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 371 524 8 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS MEDICAL (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face »
AMM	Date initiale (procédure nationale) : ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé : (20/02/1989), ISOPTINE 120 mg, gélule (05/04/1989) et ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (10/02/1987) Extension d'indication dans l'AVF (objet du présent avis) : 16 septembre 2022 Date des rectificatifs et teneur : depuis l'AMM du 16 mai 2018, les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) ont fait l'objet de rectificatifs d'AMM en date du 3 juin 2020, 29 juin 2020, 30 septembre 2020 et 2 février 2021 (cf. tableau face-face des modifications de RCP en annexe). L'AMM est associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Statut particulier Médicament faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) octroyée le 3 août 2015 et débutée depuis le 12 octobre 2015 (dans l'indication évaluée)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face. L'administration doit être couplée à une surveillance cardiovasculaire par mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, et par la

réalisation d'un ECG. Un contrôle cardiaque et vasculaire doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Vérapamil.

– **Algie vasculaire de la face épisodique**

Adapter progressivement la posologie selon la réponse et la tolérance du patient. Débuter le traitement par 240 mg /jour à répartir en 2 ou 3 prises. Si nécessaire, augmenter par palier de 120 mg tous les 2-7 jours selon la réponse du patient. Le traitement doit être poursuivi 2 semaines après l'arrêt des crises, et il n'est pas poursuivi pendant la période de rémission. L'arrêt se fait par paliers de 120 mg tous les 10-15 jours pour s'assurer de la fin de la période de crises d'algie vasculaire de la face. En cas de réapparition des crises, la posologie précédente est reprise. La plupart des patients répondent à des doses de 240 mg et 480 mg par jour.

– **Algie vasculaire de la face chronique**

Débuter le traitement par 240 mg /jour à répartir en 2 ou 3 prises. Augmenter par palier de 120 mg tous les 2-7 jours selon la réponse et la tolérance du patient. Une dose journalière pouvant aller jusqu'à 960 mg peut être administrée. Exceptionnellement, la dose maximale de 1200 mg/jour peut être proposée.

Il est à noter que la dose initiale validée par l'AMM (240 mg/j) diffère de la dose initiale autorisée par le protocole de la RTU en 2015 de 120 mg/j (40 mg 3 fois par jour). Les doses maximales autorisées sont en revanche inchangées.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur calcique sélectif.
Information au niveau international*	Pris en charge aux Pays-Bas.
Autres indications de l'AMM	Les spécialités ISOPTINE (vérapamil) et ISOPTINE LP (vérapamil) sont également indiquées dans des indications en cardiologie ¹ (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Dans ses décisions du 16 septembre et du 4 novembre 2015 ² , le Collège de la HAS a considéré que les spécialités ISOPTINE et génériques (vérapamil), devaient faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face dans le cadre de sa RTU dans l'indication faisant l'objet du présent avis.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none">• Date d'examen : 26 avril 2023.• Date d'adoption : 10 mai 2023.

¹ Les autres indications concernées par les spécialités ISOPTINE LP (vérapamil) sont les indications suivantes en cardiologie :

- traitement de l'angor,
- hypertension artérielle,
- traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires,
- prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêta-bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque

² Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du vérapamil (ISOPTINE et génériques) dans le cadre de sa RTU. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2062720/fr/decision-n-2015-0203/dc/sem-du-16-septembre-2015-et-n2015-0235/dc/sem-du-4-novembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-des-specialites-a-base-de-verapamil-isoptine-et-ses-generiques-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation [accédé le 24/03/2023]

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire, sans lésion sous-jacente. Elle se manifeste par des crises récurrentes d'emblée violentes de courtes durées (durée de la crise de 15 à 180 minutes³) qui atteignent leur paroxysme en quelques minutes, séparées par des intervalles libres asymptomatiques. Il s'agit d'une maladie périodique, caractérisée par une double périodicité, circannuelle et circadienne, évoluant par salves de 2 à 8 semaines.

Durant les périodes de crises, la douleur peut survenir à horaires fixes, en particulier durant la nuit. Les crises entraînent souvent chez les patients un état d'agitation.

La douleur d'emblée intense, qui s'installe très rapidement, est presque toujours centrée sur l'œil, est en général unilatérale, mais diffuse souvent à la moitié du visage irradiant la tempe, le joue, la gencive et allant même parfois jusqu'au cou voire l'épaule. Cette douleur est associée à des signes qui sont des signes autonomes ipsilatéraux (larmoiement, congestion nasale, ptosis, myosis, œdème de la paupière et rougeur des yeux).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Il s'agit d'une affection sévère et invalidante altérant de façon marquée la qualité de vie du patient dont l'évolution de la maladie est imprévisible ; certains patients n'auront qu'une seule période de crises, d'autres verront leur maladie évoluer d'une forme épisodique à chronique. Un fond douloureux persistant entre les crises est fréquemment observé dans la forme chronique de l'AVF. Des symptômes dépressifs et des idées suicidaires sont fréquents au cours de l'AVF notamment dans sa forme chronique.

La prise d'alcool est le seul facteur alimentaire favorisant la survenue des crises ; les odeurs fortes (principalement les solvants et la fumée de cigarette) et la sieste peuvent favoriser le déclenchement des crises.

Épidémiologie

L'AVF est une pathologie de prédominance masculine débutant généralement entre 15 et 40 ans. Dans environ 10% des cas, la maladie est familiale. Les facteurs génétiques jouent un rôle dans la prédisposition à l'AVF. Le gène du récepteur de l'hypocrétine (HCRTR2) pourrait être impliqué.

L'AVF est associée à une activation trigémino-vasculaire et à des perturbations neuroendocrines et végétatives mais le mécanisme exact conduisant à la maladie n'est pas connu. Le rôle de

³ Donnet A, Demarquay G, Ducros A et al. [French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache (French Headache Society)]. Rev Neurol (Paris). 2014 ; 170 : 653-70

l'hypothalamus (structure intervenant dans la régulation des fonctions endocrines et des rythmes éveil-sommeil) a été confirmé, expliquant, au moins en partie, les caractéristiques cycliques de l'AVF.

2.2 Prise en charge actuelle

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif définitif de l'AVF. Cependant des traitements efficaces existent pour soulager la douleur lors des crises (traitements aigus) et pour limiter la fréquence des crises (traitements prophylactiques).

Les traitements aigus comprennent l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée et l'inhalation d'oxygène (oxygénothérapie à haut débit).

En traitement de fond, les recommandations 2014 de la Société Française des Migraines et Céphalées⁴ et les recommandations 2016 de l'American Headache Society⁵ citent l'usage du vérapamil en première intention dans la prophylaxie de l'AVF tout en soulignant son faible niveau de preuve ; le vérapamil est ainsi disponible depuis 2015 *via* la RTU dans l'indication de prophylaxie de l'algie vasculaire de la face.

Le lithium (hors AMM) est proposé comme traitement de deuxième intention⁴ avec un niveau de preuve également considéré comme faible^{4,5}. La toxicité du lithium au long cours nécessite une surveillance biologique.

D'autres molécules sont également citées dans les recommandations en traitement de recours dans les recommandations avec une efficacité moindre et des effets rebonds potentiels (avec les corticoïdes) : le méthysergide (SMR insuffisant), l'indométacine (hors AMM), les anti-épileptiques (hors AMM), les corticoïdes (prednisone notamment),

A noter que les spécialités EMGALITY (galcanézumab), anticorps anti-CGRP, disposent d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 4 juin 2019 dans le traitement de l'AVF épisodique chez l'adulte. Ces spécialités ne disposent pas d'une AMM européenne à ce jour.

⁴ Donnet A, Demarquay G, Ducros A et al. [French guidelines for diagnosis and treatment of cluster headache (French Headache Society)]. Rev Neurol (Paris). 2014 ; 170 : 653-70

⁵ Robbins M S, Starling A J, Pringsheim T M et al. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. Headache. 2016 ; 56 : 1093-10

→ Traitements médicamenteux

Les autres spécialités à base de vérapamil actuellement disponibles et concernées par la RTU sont les génériques des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP⁶ ainsi que les spécialités à base de vérapamil n'étant pas génériques des deux spécialités précitées⁷.

→ Traitements non-médicamenteux

Dans les cas réfractaires, la stimulation profonde de l'hypothalamus et les stimulateurs du grand nerf occipital ont fait l'objet d'essais expérimentaux.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement mal couvert dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face. Il persiste un besoin de disposer d'alternatives en traitement de fond ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'extension d'indication des spécialités ISOPTINE (vérapamil) repose sur les données issues d'une revue bibliographique réalisée par le laboratoire ; au total, trois publications ont été fournies^{8,9,10} ; ces publications ont déjà été évaluées dans le cadre de la RTU obtenue en 2015 et ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la HAS. Deux publications ont été retenues et sont présentées dans le présent avis :

- une étude multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, double-placebo, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du **vérapamil à la dose de 360 mg/j** dans la prophylaxie de **l'algie vasculaire de la face épisodique**.
- une étude multicentrique, comparative versus lithium, randomisée en double aveugle, double-placebo, en cross-over dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du **vérapamil à la dose de 360 mg/j** dans la prophylaxie de **l'algie vasculaire de la face chronique**.

⁶ Les génériques des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP concernés par la RTU sont :

- Formes à libération immédiate génériques de ISOPTINE 120 mg, gélule : VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé, et VERAPAMIL VIATRIS 120 mg, gélule
- Formes à libération prolongée de ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée : VERAPAMIL EG L.P 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, VERAPAMIL SANDOZ L.P 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, VERAPAMIL VIATRIS L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

⁷ Les spécialités à base de vérapamil concernées par la RTU (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/verapamil-specialites-orales> [accédé le 26/04/2023]) et n'étant ni génériques de ISOPTINE, ni génériques de ISOPTINE LP sont les suivantes :

- Forme à libération immédiate : VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé
- Formes à libération prolongée : VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée, VERAPAMIL BIOGARAN L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée, VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée

⁸ Leone M, D'Amico D, Frediani F et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000 ; 54 : 1382-5

⁹ Bussone G, Leone M, Peccarisi C et al. Double-blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411-7.

¹⁰ Blau JN, Engel HO; Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache*. 2004 ; 44 : 1013-8.

Les résultats issus de la troisième publication¹⁰ ne seront pas détaillés compte-tenu de son objectif et de ses limites (étude de phase I monocentrique non comparative de recherche de dose du vérapamil dans l'AVF).

Un rappel des autres données d'efficacité sur lesquelles a également reposé l'octroi de la RTU en 2015 a également été présenté en rubrique 3.2.3.

Le laboratoire a également transmis le rapport de suivi des patients traités par vérapamil (spécialités ISOPTINE, ISOPTINE LP et génériques) dans le cadre de la RTU couvrant la période de 3 ans du 12 octobre 2015 (date de début de la RTU) au 12 octobre 2018. Les données issues de ce rapport sont présentées en rubrique « 3.4. Données d'utilisation » du présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude Leone et al. 2000⁸

Méthode de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, double-placebo, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du **vérapamil à la dose de 360 mg/j** dans la prophylaxie de l'**algie vasculaire de la face épisodique**.

L'étude a comporté une période de « run-in » de 5 jours (sans traitement prophylactique) suivie de deux périodes respectives de traitement d'une semaine (soit deux semaines au total).

Ont été inclus des patients adultes âgés de 18 à 60 ans ayant un diagnostic d'algie vasculaire de la face épisodique selon les critères de l'International Headache Society (IHS)¹¹ avec au moins une période de crises durant au moins un mois avant l'étude, des périodes de crises qui ne durent pas plus de 10 jours et une période sans crises ne devant pas être inférieure à 20 jours.

Les principaux critères de non-inclusion ont été : Maladie hépatique ou rénale, Cardiopathie contre-indiquant la prise de vérapamil (bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré, bloc sino-auriculaire, syndrome du nœud sinusal, fréquence cardiaque, < 50/minute, ou pression systolique, < 90 mm Hg), Trouble psychiatrique ou traitement par antidépresseurs ou antipsychotiques, Abus de drogues ou d'alcool et Iléus adynamique antérieur.

Après la période de 5 jours de « run-in » sans traitement prophylactique, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir pendant 2 semaines :

- Groupe **Vérapamil 360 mg/jour (120 mg trois fois par jour)**
- Groupe Placebo trois fois par jour

Les traitements aigus de la crise ont été autorisés pendant l'étude avec principalement du sumatriptan sous-cutané.

Le critère de jugement principal a été la réduction de la fréquence des crises. Le nombre médian de crises et la consommation de traitements aigus de la crise par jour ont été comparés au cours de chacune des périodes (« run in », semaine 1 et semaine 2) entre les deux groupes selon un test des rangs non paramétrique de Mann-Whitney. Les patients ayant une réduction de la fréquence des crises > 50 % ont été considérés comme répondeurs.

¹¹ Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Cephalalgia 1988 ; 8 (suppl 7) : 1-96

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été rapporté dans la publication.

Population de l'étude

Au total, 30 patients ambulatoires ont été randomisés parmi lesquels 15 dans le groupe vérapamil 360 mg/j et 15 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de 44 (± 10) ans et la grande majorité étaient des hommes (13/15 dans le groupe vérapamil 360 mg/j et 14/15 dans le groupe placebo). La durée moyenne de la maladie était de 16 (± 11) ans dans le groupe vérapamil et 15 (± 10) ans dans le groupe placebo. A noter que la période antérieure de crises était plus élevée dans le groupe placebo (93 \pm 92 jours) que dans le groupe vérapamil 360 mg/j (50 \pm 18 jours). La période de crise en cours était de 4 (± 2) jours dans chacun des deux groupes. A noter également que 33 % (5/15) des patients du groupe vérapamil et 20 % (3/15) des patients du groupe placebo avaient déjà reçu un traitement antérieur par vérapamil.

Résultats sur le critère de jugement principal

Pendant la phase de « *run-in* » de 5 jours, le nombre de crises par jour ainsi que la consommation de traitements de crises ont été plus élevés dans le groupe vérapamil que dans le groupe placebo : 1,92 ($\pm 0,87$) crises/jour *versus* 1,37 ($\pm 0,8$) crises/jour et 1,8 ($\pm 0,79$) traitement de crise/jour *versus* 1,0 ($\pm 0,77$) traitement de crise/jour.

A la semaine 1 de traitement, aucune différence n'a été montrée entre le vérapamil 360 mg et le placebo sur la réduction de la fréquence des crises (1,1 ($\pm 1,02$) crises/jour *versus* 1,7 ($\pm 1,12$) crises/jour, NS).

A la semaine 2 de traitement, la supériorité du vérapamil 360 mg/j a été montrée par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises (critère de jugement principal) : 0,6 ($\pm 0,88$) crises/jour *versus* 1,65 ($\pm 1,01$) crises/jour ; p, 0,001). A titre descriptif, le pourcentage de patients répondeurs (i.e. ayant une réduction > 50 % de la fréquence des crises) à la semaine 2 de traitement a été de 80 % (12/15) dans le groupe vérapamil et aucun patient (0/15) dans le groupe placebo.

3.2.2 Etude Bussone et al. 1990⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative versus lithium, randomisée en double aveugle, double-placebo, en cross-over dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du **vérapamil à la dose de 360 mg/j** dans la prophylaxie de l'**algie vasculaire de la face chronique**.

L'étude a duré 23 semaines au total et a comporté :

- une période de 2 semaines de « *wash-out* » sous placebo,
- une période de 8 semaines avec randomisation dans le groupe vérapamil 360 mg/j ou carbonate de lithium 900 mg/j, tous deux en trois prises journalières,
- une seconde période de 2 semaines de « *wash-out* » sous placebo,
- un cross-over avec une période de 8 semaines au cours de laquelle les patients qui avaient reçu du vérapamil dans la première période ont reçu du lithium, et vice-versa
- une troisième période de 3 semaines de « *wash-out* » sous placebo.

Ont été inclus des patients adultes âgés de 20 à 60 ans ayant un diagnostic d'algie vasculaire de la face chronique selon les critères de l'International Headache Society (IHS)¹¹.

Les principaux critères de non-inclusion ont été : les atteintes cardiovasculaire, pulmonaires, rénales ou hépatiques, les femmes enceintes, la prise de contraceptifs oraux et la prise de traitements prophylactiques de l'AVF.

Les traitements antalgiques de type AINS ont été autorisés pendant l'étude.

Critère de jugement

Les critères d'efficacité évalués (sans précision sur le statut de critère de jugement principal) ont été la diminution de l'indice de céphalées (nombre moyen de jours de céphalées par mois) et de la consommation d'antalgiques. L'évaluation statistique a été réalisée par une analyse de variance multivariée croisée de l'indice de céphalées et de la consommation d'antalgiques.

Aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été rapporté dans la publication.

Population de l'étude

Au total, 30 patients ont été randomisés, 80 % (24/30) des patients ont complété l'étude et 6 patients ont arrêté le traitement à l'étude avec comme cause d'arrêt la faible observance durant la première période de « wash-out » sous placebo.

L'âge moyen des patients était de 43 (\pm 11) ans et la grande majorité (90 %, 27/30) étaient des hommes. La durée moyenne de la maladie était de 9 (\pm 5) ans. L'AVF chronique était une forme primaire chronique pour 18/30 (60 %) patients et une forme secondaire pour 12/30 (40 %) patients.

Résultats d'efficacité

Une diminution de l'indice des céphalées et de la consommation d'antalgiques a été rapportée dans les deux groupes ($p < 0,01$). La publication rapporte uniquement les résultats chiffrés durant la première semaine de traitement avec :

- un pourcentage de patients ayant eu une réduction de l'indice de céphalées de 50 % sous vérapamil 360 mg/j *versus* 37 % sous lithium 900 mg/j
- une réduction de la consommation d'antalgiques de 58 % sous les deux traitements

Qualité de vie

Aucune échelle générique ou spécifique de qualité de vie n'a été utilisée au cours des études précitées. Le laboratoire a fourni la publication d'une étude transversale danoise dont l'objectif a été d'évaluer le fardeau et le coût de la maladie¹². Compte-tenu de son objectif et du fait que cette étude ne porte pas spécifiquement sur le vérapamil et les spécialités concernées par le présent avis, les résultats ne seront pas détaillés.

3.2.3 Rappel des autres données d'efficacité sur lesquelles a reposé la RTU octroyée en 2015

Les données sur lesquelles a reposé l'octroi de la RTU en 2015 ont été colligées dans le protocole de la RTU et dans l'avis rendu par la HAS en 2015². Outre les deux études Leone et al. 2000 et Buscone

¹² Petersen A S, Lund N, Snoer A et al. The economic and personal burden of cluster headache: a controlled cross-sectional study. J Headache Pain. 2022 ; 23 : 58

et al. 1990 préalablement citées et fournies par le laboratoire, d'autres études ont également été prises en compte dont l'étude ouverte Gabai et al. 1989¹³ dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous :

« L'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face repose sur quelques études cliniques et une revue de la littérature. Les principales études de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Résumé-tabulé des données d'efficacité et de tolérance du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

Auteurs	Type d'étude- Nombre de patients	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Leone et al (2000)	Randomisée, double-aveugle versus placebo N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.)	Fréquence des crises	Diminution de la fréquence des crises supérieure dans le groupe vérapamil. 80% de répondeurs. Constipation, hypotension et bradycardie dans le groupe vérapamil.
Buscone et al (1990)	Double-placebo, double-aveugle, cross over versus lithium N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.) Lithium 900 mg/j (300 mg t.i.d.)	Intensité, fréquence et durée des crises Consommation d'analgésiques	Diminution de l'index de céphalée (HI) et de la consommation d'analgésiques (CA) dans les 2 groupes (p<0.01) Effets cardiovasculaires et hypotension plus fréquents dans le groupe vérapamil.
Gabai et al (1989)	Ouvert N=48	120 mg/j, augmentation progressive jusqu'à l'obtention de l'effet ou apparition d'EI.	Fréquence des crises	Une amélioration modérée (entre 25 et 75%) dans 6 patients (12%) Une amélioration importante (> 75%) dans 33 patients (69%). AVF épisodique (200-600 mg/j) AVF chronique (120-1200 mg/j)

Au total, le dossier comporte 2 études randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur et une étude ouverte. 3 études « positives », conduites chez 102 patients montrent une efficacité du vérapamil sur la diminution de la fréquence des crises par rapport au placebo ou au lithium chez les patients avec une algie vasculaire de la face épisodique ou chronique ainsi qu'une efficacité comparable à celle obtenue avec la prednisone et supérieure à celle de la méthysergide.

Posologie

Une revue de la littérature montre que les doses utilisées sont très variables

¹³ Gabai I J, Spierings E.; Prophylactic treatment of Cluster Headache with Verapamil. Headache 1989; 29: 167-168

Auteurs	Type d'AVF	Dose journalière (mg)	Durée du traitement	Autres traitements
Leone et al	Episodique et chronique	360	2 semaines	
Bussone et al	Chronique	360		
Catarci & Steiner	Episodique et chronique	240		
Lance & Goasbdy	Episodique et chronique	320		Lithium
Bahra et al	Episodique	120-600	>4 semaines	
Goebel et al	Episodique et chronique	240-360 ou >		
Newman et al	Episodique et chronique	120-480 ou >		
Dodick et al	Episodique et chronique	360 voire 720		
Gabai et al	Episodique	240-600	5-6 semaines après le début	
	Chronique	120-1200		
Silberstein et al	Episodique	240-480 ou 960	>4 semaines	

La dose efficace est variable, en générale elle doit être divisée en trois (voire quatre) doses quotidiennes. Dans la plupart des cas une fois la dose efficace atteinte les crises disparaissent complètement dans les cas d'AVF épisodique. Dans la forme chronique seulement dans environ la moitié des cas la disparition est complète. Dans les autres cas un traitement de secours est nécessaire. Au total, en général les doses les plus fréquemment utilisées se situent entre 240 et 480 mg. Quelques patients peuvent être soulagés avec 120 mg, mais d'autres ont besoin d'une dose supérieure pouvant aller jusqu'à 1200 mg. L'utilisation des doses élevées de vérapamil est fréquente. Le contrôle par ECG est indispensable avant le traitement et après chaque augmentation de doses lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte. En cas d'utilisation chronique, un ECG doit être réalisé annuellement même en absence de modification de la dose compte tenu que des arythmies peuvent apparaître chez des patients même avec une dose stable de vérapamil. »

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, le profil de tolérance du vérapamil rapporté dans le protocole de la RTU et dans l'avis rendu par la HAS en 2015² a été le suivant : « Les données de la littérature rapportent que le vérapamil est parmi les produits les plus cardiopressifs. Les données publiées concernant des cas d'intoxication par vérapamil montrent une toxicité dose dépendante avec une incidence de collapsus et d'arrêts cardio-circulatoires marquée aux doses ingérées > 2g. Les intoxications aux vérapamil paraissent avoir le plus mauvais pronostic par rapport aux autres antagonistes calciques. Les données de sécurité issues de rapports périodiques de pharmacovigilance sont cohérentes par rapport au profil de sécurité connu de vérapamil. Aucun fait nouveau ni de problème de sécurité n'a été rapporté pouvant faire rediscuter le bénéfice risque de ce produit. Le contrôle par ECG est indispensable chez tous les patients traités par vérapamil, principalement chez ceux avec une dose élevée ainsi qu'en cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse. »

Depuis l'AMM du 16 mai 2018, les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) ont fait l'objet de rectificatifs d'AMM en date du 3 juin 2020, 29 juin 2020, 30 septembre 2020 et 2 février 2021 (cf. tableau face-face des modifications de RCP en annexe). Les principales modifications de RCP ont été : l'ajout de la mise en garde concernant le sodium comme excipient à effet notoire (uniquement pour la spécialité ISOPTINE LP 240 mg comprimé pelliculé sécable à libération prolongée), l'ajout

d'une interaction avec la metformine et l'ajout du syndrome de détresse respiratoire aiguë parmi les signes de surdosage.

L'extension d'indication dans l'AVF a été également associée à l'ajout de mises en gardes spécifiques dans le RCP compte-tenu en particulier de l'utilisation de doses élevées de vérapamil dans cette indication et par conséquent du risque d'événement cardiaque associé ; ces mises en gardes sont alignées avec celles figurant dans le protocole de la RTU :

- **Un contrôle de la pression artérielle (PA), de la fréquence cardiaque (Fc) et de l'électrocardiogramme (ECG) est obligatoire chez tous les patients avant instauration du traitement par vérapamil et avant chaque augmentation de la dose.**
- **Au-delà de 360 mg/jour, un contrôle de la PA, de la Fc et de l'ECG doit également être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose.**
- **Une échographie cardiaque devra être réalisée avant de démarrer le vérapamil chez tout patient suspect d'une cardiopathie (symptômes évocateurs, ECG anormal, facteurs de risque importants...), et pour tout patient de plus de 75 ans.**
- **En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse, un contrôle de la PA, de la Fc et de l'ECG est également nécessaire. L'association du vérapamil avec le lithium nécessite une surveillance renforcée.**
- **Un contrôle annuel de l'ECG doit être réalisé, même en absence de modification de la dose en cas d'utilisation chronique.**
- **La surveillance doit être complétée par un avis par un cardiologue en cas d'apparition d'un ou plusieurs signes cliniques suivants :**
 - allongement de l'intervalle PR > 240 millisecondes,
 - Fc < 50 bpm,
 - hypotension (systolique) < 95 mm Hg,
 - symptômes significatifs : aggravation d'une dyspnée, fatigue inexplicée, malaise, lipothymie, perte de connaissance, syncope.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données issues du rapport de suivi des patients traités par vérapamil (spécialités ISOPTINE, ISOPTINE LP et génériques) dans le cadre de la RTU. Le rapport couvre la période de 3 ans du 12 octobre 2015 (date de début de la RTU) au 12 octobre 2018. Le laboratoire a été sollicité sur l'éventuelle disponibilité d'un rapport actualisé.

Au total, 730 patients issus de 32 centres ont été inclus durant cette période. A noter un pourcentage important de patients (80 %) étant inclus dans un seul centre (Hôpital Lariboisière – Paris). La grande majorité des prescripteurs exerçaient en secteur hospitalier (92 %). La fréquence d'inclusion des patients a diminué au cours du temps avec une moyenne de 50,8 (\pm 8,6) patients par mois pour la première année, 8,8 (\pm 10,3) patients par mois pour la deuxième année et seulement 5 patients recrutés pour la troisième année.

En termes de caractéristiques des patients à l'inclusion, la majorité des patients était de sexe masculin (80 %). Le sexe n'a pas été précisé pour 20 % des patients (149/730). L'âge moyen était de 41,8 (\pm 11,4) ans. La maladie était diagnostiquée en moyenne 7,2 (\pm 6,7) ans avant l'entrée dans la RTU. La majorité des patients avaient un diagnostic d'AVF épisodique (69 %), un quart (24 %) avait un diagnostic d'AVF chronique et pour 7 % d'entre eux le type d'AVF n'était pas précisé.

Le nombre médian de crises par mois à l'inclusion était de 30 (min-max : 0 -300) pour l'ensemble des patients, 45 (min-max : 0-300) pour les patients ayant un diagnostic antérieur d'AVF épisodique et 30 (min-max : 0 -240) pour les patients ayant un diagnostic antérieur d'AVF chronique.

La majorité des patients (70 %) ne présentaient aucun antécédent médical. Des atteintes cardiovasculaires (7,4 % des patients), hépatiques (1,0 %), rénales (0,7 %) et musculaires (0,4%) antérieures à l'entrée dans la RTU ont toutefois été rapportées. Parmi les patients traités, 2 % (13/730) présentaient une comorbidité représentant une contre-indication au traitement par vérapamil : une hypotension artérielle chez 7 patients, une pathologie cardiaque chez 4 patients (parmi : choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications type bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche), ou des dysfonctions sinusales pour 2 patients. L'ECG a été anormal pour 5 % des patients et l'IRM anormal pour 3 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur pour l'indication d'AVF a été de 27 % pour l'ensemble des patients avec en moyenne 1,6 (\pm 1,0) traitements antérieurs par patient. Plus de la moitié des patients (57 %) ont débuté un traitement par vérapamil avant l'entrée dans la RTU, en moyenne 53,1 (\pm 78,1) mois après le diagnostic de l'AVF. La dose totale journalière de vérapamil à l'inclusion était de 360 mg, pour 45 % des patients atteints d'AVF épisodiques et de 480 mg pour 25 % des patients atteints d'AVF chronique avec un nombre moyen de 3,4 (\pm 1,2) prises par jour.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant à l'inclusion était de 61 % pour l'ensemble des patients avec en moyenne 1,4 (\pm 0,9) traitements antérieurs par patient.

En termes de données de suivi à 36 mois, seuls 21 % (155/730) des patients ont eu une visite de suivi renseignée. La durée médiane de suivi n'était pas rapportée. Au moins un traitement de secours a été utilisé par 17 % des patients (123/730) au cours de la période de suivi. Le nombre médian de crises mensuelles avant l'entrée dans la RTU (n=730) était de 30 (min-max : 0 -300) contre 5,5 (min-max : 0 – 119,2) pendant la période de suivi (n=155).

Au cours des 36 mois de suivi, 18 % des patients (135/730) ont réalisé au moins un ECG (en moyenne 1,2 \pm 0,9), normal pour 17 % des patients (126/730).

Durant le suivi, la prise de vérapamil à libération immédiate a été rapportée au moins une fois par 16 % des patients (120/730). Une modification de la posologie a été effectuée chez 11 % des patients (83/730) avec au moins une augmentation chez 4 % des patients (33/730) et au moins une diminution chez 6 % des patients (641/730).

La prise d'un traitement concomitant pendant le suivi a été rapportée chez 12 % des patients (90/730) avec en moyenne 1,3 (\pm 0,8) traitements concomitants, principalement des médicaments antidépresseurs et antimigraineux.

En termes de tolérance, sur les 730 patients de la RTU évalués sur la période concernée, 23 cas individuels d'effets indésirables (EI) ont été rapportés (10 cas graves pour un total de 32 EI et 13 cas non graves pour un total de 22 EI).

La majorité des EI rapportés étaient :

- des affections cardiaques (syncope, allongement de l'intervalle QT, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bloc auriculoventriculaire complet, bradycardie),
- des affections vasculaires (hypertension, hypotension, syndrome vasoplégique, syncope et collapsus vasculaire),
- des symptômes associés à ces différentes affections (tremblements, céphalées).

Trente-huit de ces EI ont eu une issue favorable ou étaient en cours de résolution.

Les 10 cas graves rapportés au cours de la période concernée ont comporté des facteurs favorisants comme, par exemple, des augmentations de posologie, des cas d'intoxication au vérapamil, une consommation d'alcool ou un tabagisme associé, ou la présence d'une insuffisance rénale préexistante.

Au total, les données de suivi de la RTU sont limitées avec un faible pourcentage de patients ayant eu une visite de suivi renseignée (21 % des patients inclus sans précision de la durée médiane de suivi) et seuls 16 % des patients ayant rapporté la prise de vérapamil à libération immédiate au moins une fois. Il est à noter un faible recrutement de patients (n=5) au cours de la troisième année de RTU. Les données de tolérance rapportent un profil de tolérance similaire à celui rapporté dans les études cliniques et lors de l'octroi de la RTU en 2015.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) ne sont pas susceptibles d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, la demande d'extension d'indication des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) dans l'extension d'indication d'algie vasculaire de la face repose principalement sur des données bibliographiques. Deux publications ont été fournies par le laboratoire, déjà évaluées dans le cadre de l'octroi de la RTU en 2015 :

- une étude multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, double-placebo, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du vérapamil à la dose de 360 mg/j dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face épisodique.
- une étude multicentrique, comparative versus lithium, randomisée en double aveugle, double-placebo, en cross-over dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du **vérapamil à la dose de 360 mg/j** dans la prophylaxie de l'**algie vasculaire de la face chronique** ;

Au total, 30 patients ont été randomisés dans chacune des deux études. A noter que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était rapporté dans aucune des deux publications.

La première étude a montré la supériorité du vérapamil 360 mg/j par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises (critère de jugement principal) à deux semaines : 0,6 (± 0,88) crises/jour versus 1,65 (±1,01) crises/jour ; p, 0,001).

Concernant la seconde étude, aucune hypothèse et aucun critère de jugement principal n'était défini. L'étude a duré 23 semaines au total et a comporté deux périodes de 8 semaines sous vérapamil 360 mg/j ou carbonate de lithium 900 mg/j (avec cross-over entre chaque période) entrecoupées de différentes semaines de wash-out sous placebo. **Une diminution de l'index des céphalées et de la consommation d'antalgiques a été rapportée sous vérapamil 360 mg/j et sous lithium (p< 0,01).**

Les données supplémentaires évaluées lors de l'octroi de la RTU en 2015 ont également rapporté que la dose efficace de vérapamil est variable. Dans la plupart des cas une fois la dose efficace atteinte

les crises disparaissent complètement dans les cas d'AVF épisodique. Dans la forme chronique seulement dans environ la moitié des cas la disparition est complète. Dans les autres cas un traitement de secours est nécessaire. Au total, en général les doses les plus fréquemment utilisées se situent entre 240 et 480 mg mais l'utilisation des doses élevées de vérapamil est fréquente. **Il est à noter que la dose initiale validée par l'AMM (240 mg/j) diffère de la dose initiale autorisée par le protocole de la RTU en 2015 de 120 mg/j (40 mg 3 fois par jour). Les doses maximales autorisées sont en revanche inchangées.**

Concernant la tolérance, les RCP des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) ont été actualisés en parallèle à l'obtention de cette extension d'indication de l'AVF avec l'ajout de mises en gardes spécifiques dans le RCP compte-tenu en particulier de l'utilisation de doses élevées de vérapamil dans cette indication et par conséquent du risque d'événement cardiaque associé (cf. rubrique « 3.3. Profil de tolérance »).

Des incertitudes persistent relatives aux éléments suivants :

- la quantité d'effet du vérapamil observée *versus* placebo dans un contexte où le nombre de crises par jour ainsi que la consommation de traitements de crises à l'inclusion ont été plus élevés dans le groupe vérapamil (1,92 (\pm 0,87) crises/jour versus 1,37 (\pm 0,8) crises/jour respectivement et 1,8 (\pm 0,79) traitement de crise/jour versus 1,0 (\pm 0,77) traitement de crise/jour respectivement) et où davantage de patients avaient préalablement reçu du vérapamil (33 % dans le groupe vérapamil versus 20 % dans le groupe placebo),
- la transposabilité des résultats, les données d'efficacité comparatives versus placebo ayant été uniquement évaluées des faibles effectifs de patients (n=30), sans calcul du nombre de sujets nécessaires rapporté, à la dose de 360 mg/j de vérapamil et dans l'AVF épisodique uniquement,
- la durée limitée des données d'efficacité disponibles (2 semaines versus placebo),
- l'absence d'évaluation spécifique de la qualité de vie,

Compte tenu des données d'efficacité ayant rapporté une supériorité du vérapamil 360 mg par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises dans l'AVF épisodique avec toutefois un faible niveau de preuve et des données de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie peut être suggéré de par l'impact sur les crises.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le vérapamil est un traitement de première intention en prophylaxie de l'algie vasculaire de la face.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les autres

spécialités à base de vérapamil, non génériques des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP, et étant disponibles *via* la RTU⁷.

5.3 Service Médical Rendu

- L'AVF est une affection sévère et invalidante altérant la qualité de vie du patient.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en prophylaxie de l'algie vasculaire de la face.
- Il s'agit d'un traitement de première intention en prophylaxie de l'algie vasculaire de la face.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical mal couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire sur la morbidité du vérapamil 360 mg par rapport au placebo en termes de réduction de la fréquence des crises dans l'AVF épisodique avec toutefois un faible niveau de preuve,
 - un impact sur la qualité de vie suggéré de par l'impact sur les crises,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) est important dans l'extension d'indication en traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication en traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues de la littérature ayant rapporté une supériorité du vérapamil 360 mg par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises dans l'AVF épisodique avec toutefois un faible niveau de preuve (étude portant sur un effectif de 30 patients sans

calcul du nombre de sujets nécessaires, durée limitée à 2 semaines, interrogations sur la transposabilité,

- du profil de tolérance connu du vérapamil et des mises en gardes cardiovasculaires spécifiques associées dans cette extension d'indication,
- et malgré, le besoin médical mal couvert dans cette maladie sévère,

la Commission considère que les spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) correspond aux patients de 15 ans et plus présentant une algie vasculaire de la face et chez lesquels un traitement prophylactique est nécessaire. Elle peut être estimée à partir des prévalences suivantes :

- selon les données d'Orphanet², la prévalence de l'agie vasculaire de la face est estimée à 0,5 à 1/1000 patients,
- la population des plus de 15 ans en France peut être estimée à 56 millions selon les données de l'INSEE².

Sur ces bases, la population cible du vérapamil peut être estimée entre 28 000 à 56 000 patients.

La population cible des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil) dans l'extension d'indication concernée est estimée entre 28 000 à 56 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres recommandations

La Commission rappelle la nécessité du respect des contre-indications et des mises en gardes cardiovasculaires spécifiques (contrôle de la pression artérielle et ECG notamment) associées à cette extension d'indication d'algie vasculaire de la face dans le RCP avant instauration du traitement et tout au long du suivi.

6. Annexes – tableaux face-face des modifications de RCP des spécialités ISOPTINE et ISOPTINE LP (vérapamil)

AMM du 16 mai 2018	AMM en vigueur (rectificatifs en date du 3 juin 2020, 29 juin 2020, 30 septembre 2020 et 2 février 2021)
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat avec des doses de vérapamil par voie orale allant, respectivement, jusqu'à 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) les doses journalières chez l'homme et n'ont pas mis en évidence une tératogénicité. Cependant, chez le rat, ce multiple de la dose utilisée chez l'homme était embryocide et a retardé la croissance et le développement foetal, probablement en raison d'effets indésirables maternels montrés par une diminution de la prise de poids chez la femelle gravide. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez le rat.</p> <p>Il n'y a, cependant, aucune étude appropriée et contrôlée chez la femme enceinte.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Des études de toxicité pour le développement embryo-foetal n'ont pas rapporté d'effet tératogène après administration orale de vérapamil jusqu'à des doses de 60 mg/kg/jour chez le rat et de 15 mg/kg/jour chez le lapin (correspondant respectivement à 1,2 et 0,6 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme exprimée en mg/m²). Chez le rat, la dose de 60 mg/kg induisait cependant une embryolétalité et un retard de croissance et de développement foetal, en présence d'une toxicité maternelle. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez les rats.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>ISOPTINE 40 mg comprimé enrobé et ISOPTINE 120 mg gélule : Excipients</p> <p>Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p> <p>ISOPTINE 40 mg comprimé enrobé : Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p>ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée : Excipient</p> <p>Ce médicament contient 37,1 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.</p>

<p>3. LISTE DES EXCIPIENTS</p> <p>ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée : Sans objet</p>	<p>3. LISTE DES EXCIPIENTS</p> <p>ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée : Excipient à effet notoire : sodium ; Voir la notice pour plus d'informations</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...] + Metformine</p> <p>La co-administration de vérapamil avec de la metformine peut réduire l'efficacité de la metformine.</p>
<p>4.9 Surdosage</p> <p>[...] Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique.</p>	<p>4.9 Surdosage</p> <p>[...] Ont aussi été rapportées des hyperglycémies, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une acidose métabolique.</p>