

AVIS DE LA COMMISSION

12 novembre 2003

IMIGRANE 10mg/ 0,1ml solution pour pulvérisation nasale
Boîte de 1 et 2 flacons

IMIGRANE 20mg/ 0,1ml solution pour pulvérisation nasale
Boîte de 2, 6 et 12 flacons

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Sumatriptan

Liste I

Date de l'AMM : 10/06/1997.

Rectificatif : 30/06/2003

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription

Modification de la rubrique 4.2 du RCP « posologies et mode d'administration » avec extension de traitement aux adolescents de 12 à 17 ans.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sumatriptan

1.2. Indication

Le sumatriptan est indiqué dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. La forme solution pour pulvérisation nasale est particulièrement adaptée aux patients ayant des nausées et des vomissements au cours d'une crise.

1.3. Posologie

Le sumatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Il est recommandé d'utiliser le sumatriptan en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas le donner de façon concomitante avec de l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) (cf. Contre-indications du RCP).

Il est conseillé de prendre le sumatriptan aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse. Son efficacité est identique quel que soit le stade de la crise durant lequel il est administré.

Adultes et Adolescents (à partir de 12 ans)

La dose recommandée est de une pulvérisation administrée dans une seule narine.

La dose de 20 mg est la plus efficace. La dose de 10 mg est déjà efficace et peut être utilisée en première intention.

Pour les patients non soulagés par la dose de 10 mg, la dose de 20 mg peut s'avérer nécessaire lors de la crise suivante.

En l'absence de soulagement après la première dose, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième dose au cours de la même crise. Toutefois cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non-steroidiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.

Si un patient a été bien soulagé à la première prise mais que les symptômes réapparaissent, une seconde dose peut être utilisée dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 administrations.

Ne pas utiliser plus de 2 pulvérisations par 24 heures.

Enfant (de moins de 12 ans)

La sécurité et l'efficacité du sumatriptan chez l'enfant n'ont pas été établies.

1.4. Pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique chez des sujets adolescents (12-17 ans, n=21) indique que la concentration plasmatique maximale moyenne est de 13,9 ng/ml et que la demi-vie moyenne d'élimination est de 2 heures après administration de 20 mg par voie nasale. Un modèle de cinétique de population a permis de montrer que la clairance et le volume de distribution augmentent avec la taille de l'adolescent, entraînant une exposition plus importante chez les adolescents de poids corporel plus faible.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N	:	système nerveux
02	:	analgésiques
C	:	antimigraineux
C	:	agonistes sélectifs des récepteurs 5 HT1
01	:	sumatriptan

2.2. Médicaments de comparaison chez l'adolescent à partir de 12 ans

2.2.1 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Triptans :

IMIGRANE sous forme solution nasale est le seul triptan, quelle que soit sa voie d'administration, indiqué chez l'adolescent de 12 à 17 ans.

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Antimigraineux spécifiques dérivés de l'ergot de seigle :

- dihydroergotamine : DIERGOSPRAY sol pour pulvérisation nasale (la sécurité et l'efficacité chez l'enfant de moins de 16 ans n'ont pas été établies).
- tartrate d'ergotamine : GYNERGENE CAFEINE, forme comprimé (déconseillé avant l'âge de 10 ans).

Antimigraineux non spécifiques : antalgiques et AINS (à partir de l'âge de 15 ans).

- CEPHALGAN, poudre pour solution buvable (carbasalate calcique, métoclopramide).
- MIGPRIV poudre pour solution buvable (acétylsalicylate de lysine, métoclopramide)
- BIPROFENID 150mg comprimé.

Autres AINS (ibuprofène, diclofénac), paracétamol et aspirine indiqués dans le traitement de la douleur.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

- L'extension du traitement de la migraine aux adolescents de 12 à 17 ans par le sumatriptan en administration nasale est basée sur les résultats d'essais cliniques comparant le sumatriptan nasal (10 et 20 mg) au placebo. Aucune étude comparant le sumatriptan en administration nasale à un comparateur actif (AINS, antalgiques, dérivés ergotés) n'a été fournie dans le dossier.

- 4 essais cliniques incluant des adolescents de 12 à 17 ans sont présentés.

Parmi ces 4 essais :

- 2 ont été comparatifs versus placebo en double aveugle (DA) (1 en groupes parallèles et 1 en cross-over) et avaient pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du sumatriptan sur 1 crise de migraine.
- 2 ont été non comparatifs, en ouvert, à long terme (jusqu'à 1 an) et avaient pour objectif principal d'évaluer la tolérance du sumatriptan.

3.1. Efficacité

Essai principal : essai DA, en groupes parallèles comparant l'efficacité du sumatriptan en administration nasale (10 ou 20mg) par rapport au placebo sur 1 crise de migraine, chez des adolescents migraineux de 12 à 17 ans.

Critères d'inclusion : adolescents de 12 à 17 ans

- ayant des antécédents de migraine d'intensité modérée à sévère depuis au moins 6 mois (selon les critères de l'International Headache Society).
- non soulagés au cours d'une précédente crise par au moins 1 autre traitement de la migraine.

Critères d'efficacité :

Critère principal : pourcentage de patient ayant un soulagement complet ou presque complet (sujet répondeur) 2h après une prise de 20 mg de sumatriptan.

Critères secondaires :

- disparition de la douleur à 2h
- récurrence de la crise
- utilisation d'un traitement de secours

Résultats (population ITT) :

	Placebo (n=131)	Sumatriptan 10 mg (n= 133)	Sumatriptan 20 mg (n= 118)	Significativité (20mg versus placebo)
Soulagement de la douleur à 2 heures	53%	64%	63%	NS (p= 0,059)
Disparition de la douleur à 2 heures	25%	33%	36%	S

Dans la population analysée en Intention de Traiter, la différence sur le soulagement de la douleur à 2h n'est pas significative entre le sumatriptan 20mg et le placebo. La disparition de la douleur à 2 heures est significative en faveur du sumatriptan 20mg par rapport au placebo. Les résultats en termes de soulagement ou de disparition de la douleur sont comparables entre les dosages 10 et 20mg.

Évalués à 1 heure, 56% de patients sont répondeurs dans les groupes sumatriptan 10 et 20mg versus 41% dans le groupe placebo (différence significative).

La récurrence de la migraine a été comparable entre les groupes et d'environ 20%. Un traitement de secours a été pris par 30 et 32% des patients, traités par sumatriptan 10 et 20mg et par 39% des patients sous placebo (différence non significative).

Sur les nausées et vomissements associés à la migraine : à 2 heures, la différence entre le sumatriptan 10 ou 20 mg n'est pas significative par rapport au placebo (17% groupe sumatriptan 10mg, 21% groupe sumatriptan 20mg versus 25% groupe placebo pour les nausées, et 5% pour chaque groupe sumatriptan 10mg et 20mg versus 5% groupe placebo pour les vomissements). Photophobie et phonophobie sont significativement réduites en faveur du sumatriptan 20mg par rapport au placebo : 36% versus 48% (photophobie) et 25% versus 44% (phonophobie).

Il n'y a pas de données sur le nombre de sujets dont la douleur a disparu à 2 heures et sans récurrence dans les 24 heures, ce qui constitue pourtant un paramètre d'évaluation clinique intéressant dans l'évaluation d'un traitement de la migraine.

Le taux de répondeurs du groupe placebo apparaît dans cet essai particulièrement élevé.

Essai en cross-over

Les résultats de cette étude comparative versus placebo en cross-over (n= 94 enfants de 8 à 17 ans) montrent une différence significative en faveur du sumatriptan 20mg par rapport au placebo :

- soulagement de la douleur à 2 h : 67% versus 38%.
- disparition de la crise à 2h : 31% versus 21%

Le taux de répondeurs dans le sous-groupe des adolescents de 12 à 17 ans n'est pas présenté.

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance dans la population des adolescents sont issues des 2 essais précédents portant sur 1 crise de migraine et des 2 essais réalisés en ouvert à long terme ayant porté sur plusieurs crises.

Dans l'étude principale, l'incidence globale des effets indésirables a été de 40% dans le groupe placebo et de 49% et 55% dans les groupes sumatriptan 10 et 20 mg.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé, dans les études sur une crise comme dans les études à long terme a été une sensation de goût désagréable amer (dans 20 à 30% des cas). Cet effet a pu conduire à un arrêt de traitement (4% d'arrêt de traitement dans les études ouvertes, principalement pour goût désagréable).

Deux effets indésirables graves (ischémie du nerf facial et aggravation de la migraine) ont été rapportés dans les essais à long terme (suivi d'environ 900 patients sur plusieurs crises).

En dehors de la sensation de goût désagréable lié à la forme galénique de la spécialité, les essais réalisés chez l'adolescent n'ont pas rapporté d'effets indésirables modifiant le profil de tolérance du sumatriptan tel qu'il est connu chez l'adulte : sensation d'oppression, bouffées de chaleur, augmentation transitoire de la pression artérielle constituent des effets indésirables généraux et cardiovasculaires fréquents, habituellement modérés et transitoires mais qui peuvent être intenses.

3.3. Conclusion

Dans les 2 essais sumatriptan versus placebo, le gain thérapeutique sur le soulagement de la douleur 2 heures après la prise, est en faveur du sumatriptan 20mg (différence absolue de 10% dans l'essai principal, et de 29% dans l'essai en cross-over) mais reste modeste. Pour la disparition de la crise à 2 heures, le gain thérapeutique est en faveur du sumatriptan 20mg (différence absolue de 10% dans l'essai principal et de 11% dans l'essai en cross-over).

4. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie. Les signes associés digestifs de la migraine sont fréquents chez l'enfant et l'adolescent.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Le sumatriptan est une spécialité de deuxième intention.

Chez l'adolescent de 12 à 17 ans, il existe des alternatives médicamenteuses dans d'autres classes pharmacologiques.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la population des adolescents non répondeurs aux traitements de première intention, IMIGRANE, solution pour pulvérisation nasale, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modeste (niveau III) par rapport à la prise en charge habituelle de la crise migraineuse de l'adolescent.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise précoce d'AINS (ibuprofène, diclofénac) correctement dosés constitue le traitement de première intention de la crise de migraine chez l'enfant et l'adolescent. Certaines formes rectales d'AINS peuvent être utilisées en cas de nausées ou vomissements importants. Une réponse à ces traitements est obtenue dans au moins 50% des cas.

La dihydroergotamine par voie nasale est réservée à l'adolescent à partir de 16 ans et par voie orale, à partir de 10 ans. Son service médical rendu est modéré.

La voie d'administration nasale du sumatriptan est, d'une manière générale, particulièrement adaptée aux migraines accompagnées de troubles digestifs importants.

Le sumatriptan est une spécialité de deuxième intention après échec des AINS et autres antalgiques chez l'adolescent à partir de 12 ans ayant une forme modérée à sévère de migraine non soulagée par les traitements précédemment cités. La dose initiale recommandée est de 10 mg.

Les formes orales de sumatriptan ne sont pas indiquées entre 12 et 18 ans mais uniquement chez l'adulte à partir de 18 ans.

4.4. Population cible

En retenant les hypothèses :

- une prévalence de la migraine chez l'adolescent de 12 à 17 ans de 6 à 12%
- un pourcentage de patients soulagés après un traitement de première intention de 50%,

la population des adolescents de 12 à 17 ans susceptibles d'être traités par IMIGRANE suspension nasale serait de 140 000 à 275 000 patients.

Cette population s'ajoute à la population des patients migraineux de 18 à 65 ans pouvant être traités par IMIGRANE suspension nasale (population estimée entre 2,1 et 3 millions de patients).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans la population des adolescents de 12 à 17 ans, dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %