



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 février 2007

SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé
B/20 (CIP : 362 513-7)

SPIFEN 400 mg, granulé pour solution buvable en sachet-dose
B/20 (CIP : 347 509-2)

Laboratoires ZAMBON France

Ibuprofène
Code ATC : N02CX

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé : 12/11/2003, rectificatif 28/09/2006

SPIFEN 400 mg, granulé pour solution buvable en sachet-dose : 6/01/1999, rectificatifs
7/10/1999, 8/02/2001, 6/05/2003, 2/02/2004, 28/09/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension
d'indication : « Traitement de la crise de migraine légère à
modérée avec ou sans aura. »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Ibuprofène

1.2 Indication(s)

- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et /ou des états fébriles
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura

1.3 Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans).

Affections douloureuses et/ou états fébriles :

1 sachet ou 1 comprimé pelliculé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 sachets ou 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

Fréquence et moment d'administration : les sachets ou les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Migraine :

1 sachet ou 1 comprimé à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine. Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC 2007

N : Système nerveux

N02 : Analgésiques

N02C : Antimigraineux

N02CX : Autres Antimigraineux

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les AINS indiqués dans le traitement de la crise de migraine :

- MIGADVIL 400 mg (ibuprofène), capsule molle ;
- BIPROFENID 150 mg (kétoprofène), comprimé sécable ;

Les SALICYLES associés :

- CEPHALGAN (carbasalate de calcium + métoclopramide), poudre effervescente pour solution buvable en sachet.
- MIGPRIV (acétylsalicylate de lysine + métoclopramide), poudre pour solution buvable en sachet.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les dérivés de l'ergot de seigle indiqué dans la crise de migraine :

- DIERGOSPRAY (dihydroergotamine), solution pour pulvérisation nasale
- DIHYDROERGOTAMINE NOVARTIS PHARMA 1 mg/ml solution injectable
- GYNERGENE CAFEINE (tartrate d'ergotamine), comprimé

Les triptans :

- ALMOGRAN 12,5mg (almotriptan), comprimé pelliculé
- RELPAX 20 mg et 40 mg (életriptan), comprimé pelliculé
- NARAMIG 2,5 mg (naratriptan), comprimé pelliculé
- IMIGRANE (sumatriptan), 50mg comprimé et 10mg/ml et 20mg/ml solution pour pulvérisation nasale
- ZOMIG 2,5 mg (zolmitriptan), comprimé pelliculé
- ZOMIGORO 2,5 mg (zolimitriptan), comprimé orodispersible

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 10 études (9 publiées) dans la crise de migraine:

- 6 études contrôlées versus placebo :
 - Une étude évaluant SPIFEN 400 mg (sachets) (SANDRINI 1998)
 - Une étude comparant 3 doses d'ibuprofène (capsule molle liquide à 200mg/400mg/600mg) (KELLSTEIN 2000)
 - Une étude comparant 2 doses de 400 mg et 600 mg d'ibuprofène (SAPER non publiée)
 - Une étude comparant 2 doses, d'ibuprofène (200 mg /400 mg, comprimés) (COSDIPOTI 2001)
 - Deux études avec des doses d'ibuprofène (800 mg et 1200 mg par crise) différentes de celles de l'AMM (KLOSTER 1992 et HAVANKA-KANNIAIEN 1989) (non détaillées dans l'avis).
- 4 études contrôlées versus d'autres traitements actifs :
 - Une étude comparant l'ibuprofène (200 mg) à l'aspirine (non détaillée dans l'avis)
 - Une étude comparant l'ibuprofène au paracétamol (non détaillée dans l'avis)
 - Une étude comparant le rofécoxib (hors AMM) à l' ibuprofène (MISRA 2004)
 - Une étude comparant l'aspirine, le sumatripan et l' ibuprofène (DIENER 2004)

3.1 Efficacité

3.1.1 Etudes versus placebo

Etude Sandrini 1998¹

Cette étude comparative randomisée en double-aveugle, croisée versus placebo, chez 40 patients adultes souffrant de 2 à 6 crises de migraine/mois² a évalué l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle formulation d'ibuprofène (+arginine (excipient)) SPIFEN 400 mg en sachet, dans le traitement des crises de migraine. Les patients devaient traiter 2 crises consécutives (intensité minimale de la douleur : 60mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm) par un sachet de SPIFEN 400 mg et par un placebo

Efficacité :

29 crises de migraine ont été analysées.

1 Int.J.Clin Pharm. Res. XVIII (3) ; 145-50 (1998)

2 antécédent de migraine sans aura de plus d'un an, selon les critères de l'IHS

L'intensité moyenne de la douleur observée (EVA) a diminué significativement dans le groupe SPIFEN 400 mg comparativement au placebo à 1, 2, 4 et 6 heures après la prise du traitement ($p < 0.001$).

Quinze crises de migraine sur 29 traitées par SPIFEN 400 mg ont été résolues (soulagement très important ou complet) versus 2/29 crises traitées par placebo ($p < 0,01$). Sur ce critère la différence entre le groupe SPIFEN 400 mg et le groupe placebo a été significative dès la 30^{ème} minute ($p < 0,05$) et à tous les temps de l'évaluation.

- **Etude KELLSTEIN 2000³**

Cette étude comparative randomisée en double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'administration d'une dose unique de trois dosages d'Ibuprofène 200mg, 400mg et 600mg par rapport au placebo, chez 729 patients de plus de 12 ans avec migraine avec ou sans aura d'intensité modérée à sévère.

Efficacité : le pourcentage de patients répondeurs à deux heures (passage d'une céphalée modérée ou sévère à une absence de céphalée ou une céphalée légère) a été significativement plus élevé sous Ibuprofène 400 mg que sous placebo : 72,3% versus 50%, $p < 0,001$ (critère principal).

Le taux de récurrence observé à 24 heures a été de 19,8% sous Ibuprofène 400 mg versus 29,7%, sous placebo, $p < 0,05$ (critère secondaire).

Etude SAPER (non publiée)

Cette étude comparative randomisée, en double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'administration d'une dose unique de deux dosages d'Ibuprofène 400 mg et 600 mg par rapport au placebo chez 587⁴ patients dont 70% avaient une migraine de sévérité modérée avant traitement.

Efficacité : le pourcentage de patients répondeurs à deux heures (passage d'une céphalée modérée à intense à une absence de céphalée ou une céphalée de faible intensité) a été significativement plus élevé sous Ibuprofène 400mg que sous placebo : 56,6% versus 44,8%, $p < 0,001$ (critère principal)).

- **Etude CODISPOTI 2001⁵**

Cette étude comparative randomisée en double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de deux dosages d'Ibuprofène 200 mg et 400 mg par rapport au placebo chez 660 patients de plus de 18 ans avec migraine d'intensité modérée à sévère.

Efficacité : le pourcentage de patients répondeurs à deux heures (passage d'une céphalée modérée ou sévère à une absence de céphalée ou une céphalée légère) a été significativement plus élevé sous Ibuprofène 400 mg que sous placebo : 91/223 patients (40,8%) versus 62/221 (28,1%), $p = 0,006$ (critère principal). Les résultats relatifs au bras Ibuprofène 200mg ne sont pas présentés car non conformes à la posologie validée par l'AMM.

280/660 patients (42,4%) des patients ont été exclus de l'analyse : 272 patients (97%) pour cause de recours à des traitements de secours et 3% pour effets indésirables (nausées, vomissements). La répartition de ces patients a été comparable dans les trois groupes de traitements.

3 Kellstein DE et al. "Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study". Cephalalgia. 2000 May;20(4):233-43

4 4 patients ont été exclus de l'analyse ITT car n'ayant aucune douleur à l'état initial.

5 Codisposti JR. Efficacy of non prescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. Headache 2001 ; 41 : 665-679.

3-1 2 Etudes versus comparateurs actifs

Etude rofécoxib versus ibuprofène (MISRA 2004⁶)

Cette étude comparative, randomisée, a évalué l'efficacité de l'administration de rofécoxib 25mg, Ibuprofène 400mg et d'un placebo chez 101 patients de plus de 16 ans avec migraine avec ou sans aura.

Efficacité : le pourcentage de patients répondeurs à deux heures (passage d'une céphalée modérée ou sévère à une absence de céphalée ou une céphalée légère) a été significativement plus élevé sous Ibuprofène 400mg que sous placebo : 55,6% versus 9,1%, odds ratio 12,5, IC 95% [3,22 ; 48,55] (critère principal).

Les résultats relatifs au rofécoxib ne sont pas présentés dans la mesure où il ne possède pas d'indication validée dans la migraine. Selon les groupes, de 42 à 50% des patients avaient une migraine sévère.

Etude aspirine versus ibuprofène versus sumatriptan (DIENER 2004⁷)

Cette étude comparative, randomisée, en double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'administration d'une dose unique d'aspirine 1000mg, d'ibuprofène 400mg, de sumatriptan 50mg et d'un placebo chez 312 patients de plus de 18 ans avec migraine avec ou sans aura d'intensité modérée à sévère.

Efficacité : Le pourcentage de patients répondeurs à deux heures (passage d'une céphalée modérée ou sévère à une absence de céphalée ou une céphalée légère) a été significativement plus élevé sous aspirine 1000mg que sous placebo : 52,5% versus 30,6%, $p \leq 0,0001$ (critère principal).

Le pourcentage de patients répondeurs à deux heures sous Ibuprofène 400mg et sumatriptan a été évalué en tant que critère secondaire et il a été observé une amélioration significative :

-sous Ibuprofène 400mg par rapport au placebo : 60,2% versus 30,6%, $p \leq 0,0001$,

-sous Sumatriptan 50mg par rapport au placebo : 55,8% versus 30,6%, $p \leq 0,0001$,

Les taux de récurrence observés à 24 heures n'ont pas été significativement différents entre les groupes de traitement : 19% sous Ibuprofène 400mg versus 18% sous placebo (critère secondaire).

3.2 Effets indésirables

Dans l'étude Sandrini, sous SPIFEN 400 mg, un patient a rapporté une somnolence et 2 patients ont rapporté des nausées. Sous placebo, 2 patients ont souffert de pyrosis, un patient a rapporté un oedème de la face et des extrémités et un patient s'est plaint de nausées. Un patient a rapporté un pyrosis sous les 2 traitements.

Dans l'étude Kellstein, les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux : nausées (0,5% dans le groupe Ibuprofène versus 0,7% dans le groupe placebo), dyspepsie (2,6% versus 0%) et des vertiges (2,1% versus 0,7%).

Dans l'étude Codispoti, les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux : nausées (26,9% dans le groupe Ibuprofène versus 32,1% dans le groupe placebo), vomissements (5% versus 9%), douleurs abdominales (0,4% versus 0,9%).

6 Misra UK "Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial". Postgrad Med J. 2004 Dec;80(950):720

7 Diener HC, EMSASI Study Group "Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks". Cephalalgia. 2004 Nov;24(11):947-54

Dans l'étude Saper , 14,2% (n= 31) des patients ont rapporté un événement indésirable dans le groupe ibuprofène 600 mg contre 15,6% (n=33) dans le groupe ibuprofène 400 mg et 21,2% (n=35) dans le groupe placebo.

Dans l'étude Misra, 5/35 patients du groupe Ibuprofène ont présenté des douleurs abdominales (sévère chez un patient).

Dans l'étude Diener, les événements indésirables ont été similaires dans les différents groupes de traitement : 16% dans le groupe aspirine, 12% dans le groupe ibuprofène, 20% dans le groupe sumatriptan et 14% dans le groupe placebo. La nature de ces événements n'est pas précisée.

3.3 Conclusion

L'efficacité de SPIFEN 400 mg (sachets) dans le traitement de la crise de migraine a été établie dans une étude publiée en 1998 comparativement au placebo. Il n'a pas été montré, sur des paramètres cliniques, de supériorité de cette formulation d'ibuprofène par rapport aux autres formulations disponibles.

Les données fournies comparant des doses de 400 mg d'ibuprofène (capsule molle ou gélules ou comprimés) au placebo sont limitées au traitement d'une seule crise de migraine et n'ont pas permis d'apprécier le maintien de l'effet de l'ibuprofène sur le traitement de plusieurs crises successives.

Dans les essais cliniques présentées, la tolérance après une prise unique apparaît similaire à celle observée sous placebo mais la tolérance après une prise répétée sur plusieurs crises n'a pas été évaluée.

Par ailleurs, les études présentées ne permettent pas de définir l'effet d'une seconde dose en cas de soulagement incomplet de la première prise.

Aucune donnée comparative n'a été présentée par rapport aux traitements de la crise déjà disponibles et notamment versus les autres AINS indiqués dans le traitement de la migraine comme le kétoprofène .

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SPIFEN 400 mg (comprimés et granulés pour solution buvable) dans cette indication est important.

SPIFEN 400 mg (comprimés/granulés pour suspension buvable) sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par SPIFEN 400 mg (comprimés, granulés pour suspension buvable) est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

SPIFEN 400 mg (comprimés, granulés pour suspension buvable) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres formes d'ibuprofène.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ANAES (octobre 2002)⁸ « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant : aspects cliniques et économiques », on distingue les traitements spécifiques et les traitements non spécifiques de la crise migraineuse.

Les traitements non spécifiques comprennent :

- Les AINS suivants : ibuprofène (AMM), kétoprofène (AMM) , naproxène, et diclofénac (grade A) ;
- L'aspirine en monothérapie (grade A), en association avec le métoclopramide (AMM) (grade A) ;
- Le paracétamol en monothérapie (grade C) ;

Il est recommandé d'éviter les opioïdes, seuls ou en association, qui peuvent aboutir à un abus médicamenteux, voire à un comportement addictif (accord professionnel).

Les traitements spécifiques comprennent :

- Les triptans (grade A) ;
- Le tartrate d'ergotamine (grade B) ;
- La dihydroergotamine par voie per-nasale (grade A) ou injectable (grade B).

L'association du métoclopramide à l'aspirine améliore les troubles digestifs mais ne potentialise pas l'effet antalgique de l'aspirine (accord professionnel).

1. Patients déjà traités par des traitements non spécifiques :

Il est recommandé, lors de la première consultation, d'interroger le patient sur son traitement habituel et sur le soulagement que lui apporte ce traitement (accord professionnel) :

- Êtes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?

Si le patient répond oui aux 4 questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement.

Si le patient répond non à au moins 1 des 4 questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'a pas été soulagé 2 heures après la prise de l'AINS. Si l'AINS est inefficace ou mal toléré, un triptan est prescrit d'emblée.

⁸ 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.

2. Patients déjà traités par des traitements spécifiques

- Tartrate d'ergotamine : il est recommandé de ne pas modifier le traitement quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose (accord professionnel).

- Triptans : il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimales (grade B).

Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance (accord professionnel). Un patient non répondeur à un triptan lors de la 1^{ère} crise peut ensuite être répondeur (grade A). Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan (accord professionnel).

Quel que soit le type de médicament, il est recommandé de le prendre le plus précocement possible.

4.4 Population cible

La population cible de SPIFEN 400mg correspond aux patients adultes de plus de 12 ans avec crise de migraine légère à modérée.

Elle peut être estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- une population de 52 millions de personnes de plus de 12 ans (INSEE 2005);
- une prévalence de la migraine comprise entre 12% et 17%; chez les adultes de plus de 15 ans,
- un handicap fonctionnel habituellement léger à modéré dans environ 2/3 des cas

Sur ces bases, la population cible de SPIFEN 400mg serait comprise entre 4,2 à 5,9 millions de patients ayant une migraine légère à modérée.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à 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 l'indication « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura »

1.1.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

1.1.2. Taux de remboursement : 65%