

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sumatriptan

SUMATRIPTAN SUN**3 mg/0,5 ml,****solution injectable en seringue préremplie****Mise à disposition d'un hybride****Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022****→ Migraine****→ Secteurs : Ville et Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement, dérivés ergotés).

En cas de troubles digestifs associés durant la crise (nausées et/ou vomissements), le choix se portera sur une voie d'administration des médicaments concernés autre que la voie orale (intranasale, injectable ou rectale).

Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹ recommandent également l'usage du métoclopramide (intraveineux ou en suppositoire) en traitement spécifique des crises associées à des nausées et/ou vomissements sévères.

Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré.

Place du médicament

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du sumatriptan 3 mg injectable uniquement par rapport au placebo en traitement des crises de migraine épisodique modérées à sévères,
- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus un comparateur cliniquement pertinent,
- et prenant en compte le profil de tolérance connu du sumatriptan injectable,

SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est une option thérapeutique dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Dans les autres situations de l'AMM, SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

1 Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2 : Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021 ; 177 : 734-52.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Indication de l'AMM : « SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) administré par voie sous-cutanée est indiqué dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura. »
SMR	IMPORTANT uniquement dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
ASMR	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité du sumatriptan 3 mg injectable uniquement par rapport au placebo en traitement des crises de migraine épisodique modérées à sévères, – de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance <i>versus</i> un comparateur cliniquement pertinent, – et prenant en compte le profil de tolérance connu du sumatriptan injectable, la spécialité SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.
ISP	Non
Place dans la stratégie thérapeutique	SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est une option thérapeutique dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. Dans les autres situations de l'AMM, SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
Population cible	L'introduction de SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients ayant des crises de migraine sévères avec composante digestive majeure et installation rapidement progressive et pour lesquels les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. En pratique, cette population est vraisemblablement très restreinte.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité : étude RESTOR ^{11,12}	12
7.2 Qualité de vie	14
7.3 Tolérance	14
7.4 Autres données	16
7.5 Données d'utilisation	16
7.6 Résumé & discussion	17
7.7 Programme d'études	18
8. Place dans la stratégie thérapeutique	18
9. Conclusions de la Commission	19
9.1 Service Médical Rendu	19
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	20
9.3 Population cible	21
10. Autres Recommandations de la Commission	21
11. Informations administratives et réglementaires	22

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 – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité hybride SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml (sumatriptan) dispose depuis le 9 mars 2020 d'une indication AMM dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis portera sur l'indication de l'AMM.

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence IMIGRANE 6mg/0,5ml, solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue préremplie (sumatriptan). Ces deux spécialités diffèrent par :

- leurs dosages
- leurs indications AMM : IMIGRANE (sumatriptan) est indiqué à la fois :
 - **dans le traitement de la crise de migraine sévère lorsque les autres traitements de la crise de migraine n'ont pas été efficaces** au cours des crises précédentes et
 - **dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face**

A ce jour, la spécialité de référence IMIGRANE 6mg/0,5ml, solution injectable pour voie sous-cutanée n'est pas prise en charge. Seules les formes IMIGRANE (sumatriptan) en solution pour pulvérisation nasale et comprimés pelliculés sont prises en charge dans le traitement de la migraine avec ou sans aura, la forme solution pour pulvérisation nasale étant particulièrement adaptée aux patients présentant des nausées et des vomissements au cours d'une crise (SMR important – avis CT de renouvellement d'inscription du 16 mai 2018²).

A noter qu'il existe également d'autres spécialités à base de sumatriptan en injection sous-cutanée mais étant uniquement prises en charge dans l'indication d'algie vasculaire de la face (AVF) :

- la spécialité IMIJECT 6 mg/0,5 ml, solution injectable pour voie sous-cutanée (sumatriptan) indiquée uniquement dans l'AVF
- la spécialité SUMATRIPTAN SUN 6 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie, générique de IMIJECT et IMIGRANE en injection sous-cutanée, disposant des mêmes indications que IMIGRANE (migraine + AVF) mais étant prise en charge uniquement dans l'AVF

2 Avis HAS – IMIGRANE-MIJECT du 16 mai 2018 – Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851236/fr/imigrane-imiject-sumatriptan-succinate-de (accédé le 02/10/2022)

2. Indication

« SUMATRIPTAN SUN administré par voie sous-cutanée est indiqué dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura.

SUMATRIPTAN SUN doit être utilisé uniquement quand le diagnostic de migraine est bien établi. »

3. Posologie

« Le sumatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

L'efficacité du sumatriptan est indépendante de la durée de la crise lors de l'initiation du traitement. L'administration durant l'aura migraineuse, avant la survenue de tous les autres symptômes, peut ne pas prévenir le développement de la céphalée.

Posologie

Adultes

Il est conseillé de prendre le traitement dès les premiers signes de crise de migraine, ou dès l'apparition des symptômes associés tels que les nausées, les vomissements ou la photophobie. Le traitement est aussi efficace quel que soit le stade de la crise auquel il est administré.

La posologie recommandée de SUMATRIPTAN SUN chez l'adulte est une seule injection sous-cutanée de 6 mg (qui peut être administrée avec une seringue préremplie de SUMATRIPTAN SUN 6 mg/0,5 ml). Toutefois, en raison de la variabilité entre les patients et chez un même patient des crises de migraine et de la tolérance, certains patients pourraient bénéficier d'une dose plus faible de 3 mg, qui peut être administrée avec SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml.

Les patients qui ne sont pas soulagés après la première injection ne doivent pas prendre une deuxième dose de SUMATRIPTAN SUN au cours de la même crise. Une seconde injection pourra être utilisée pour une crise ultérieure dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.

Si un patient n'a pas été soulagé par une seule injection de ce médicament, il n'y a aucune raison, que ce soit pour des raisons théoriques ou de l'expérience clinique limitée, de ne pas utiliser des médicaments à base d'aspirine, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou de paracétamol pour le traitement ultérieur de cette crise.

Si le patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes réapparaissent, une seconde injection peut être utilisée dans les 24 heures suivantes, à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.

Il est recommandé d'utiliser 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) (voir rubrique 4.3 du RCP).

Population pédiatrique (de moins de 18 ans)

L'utilisation du sumatriptan n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents compte-tenu de l'absence de données d'utilisation sumatriptan injectable dans ces catégories d'âges.

Patient âgé (de plus de 65 ans)

L'expérience de l'utilisation de sumatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. La pharmacocinétique n'est pas significativement différente de celle d'une population plus jeune. Cependant, tant que des données cliniques complémentaires ne seront pas disponibles, l'utilisation du sumatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandée. »

4. Besoin médical

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère, ainsi que le soulèvent notamment les associations de patients. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6ème rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - years lost due to disability)³ en 2016.

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française⁴ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{4,5}. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90 % des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans⁴.

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)⁶ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁷) et migraine avec aura (20 % des crises⁵), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante⁵ :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur,
- des caractéristiques sémiologiques propres,
- un examen clinique normal.

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalées durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes⁶ :

- unilatérales,
- pulsatiles,
- modérées ou sévères,
- aggravées par des activités physiques de routine,

et associées à au moins une des manifestations cliniques suivantes :

- nausées et/ou vomissement,
- photophobie et phonophobie.

4 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 12/10/2021]

5 Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014; 15:2. doi: 10.1186/1129-2377-15-2

6 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalagia 2018 38 : 1–211

7 Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-cest-quoi-la-migraine.html> [consulté le 16/07/2020]

La migraine avec aura est caractérisée par des symptômes visuels, sensitifs et/ou des troubles de l'élocution et du langage apparaissant progressivement sur plusieurs minutes et durant chacun moins d'une heure⁶.

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraines^{6,8}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁸. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication^{9,10}.

Prise en charge des crises de migraine

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement, dérivés ergotés). En cas de troubles digestifs associés durant la crise (nausées et/ou vomissements), le choix se portera sur une voie d'administration des médicaments concernés autre que la voie orale (intranasale, injectable ou rectale). Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹¹ recommandent également l'usage du métoclopramide (intraveineux ou en suppositoire) en traitement spécifique des crises associées à des nausées et/ou vomissements sévères.

L'étude des comportements thérapeutiques des patients migraineux montre une surconsommation d'antalgiques non spécifiques, avec souvent de nombreuses prises médicamenteuses lors de la même crise et l'absence de soulagement significatif 2 heures après la prise dans 1 cas sur 2¹⁰. Par ailleurs, elle révèle une sous-utilisation des traitements spécifiques dont la prise d'emblée pourrait se justifier chez des patients ayant des crises sévères, une maladie migraineuse handicapante ou non soulagés par des traitements non spécifiques.

Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré.

Malgré les alternatives médicamenteuses disponibles, il persiste un besoin à disposer d'alternatives dans le traitement des crises de migraine, en particulier avec des formulations galéniques adaptées chez les patients présentant des crises de migraine épisodique sévères avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. Le besoin médical est par conséquent partiellement couvert.

8 Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014 ; 170 : 162-76

9 <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

10 ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002

11 Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2 : Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021 ; 177 : 734-52.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUMATRIPTAN SUN 3mg (sumatriptan) sont les autres traitements de la crise (molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques (dérivés ergotés, triptans) administrables par voie injectable ou rectale dans les cas de crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹¹ recommandent également l'usage du métoclopramide (intraveineux ou en suppositoire) en traitement spécifique des crises associées à des nausées et/ou vomissements sévères. Il est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non/en cours
Traitements non spécifiques de la crise de migraine						
ASPEGIC INJECTABLE (acide acétylsalicylique) Opella Healthcare France SAS	Non	Traitement de courte durée des douleurs intenses.	RI : 19 octobre 2016	Important	Sans objet	Oui
PROFENID, solution injectable IM (kétoprofène) et génériques / PROFENID suppositoire Sanofi-Aventis France	Non	Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au Traitement symptomatique de courte durée des : – rhumatismes inflammatoires en poussée, – lombalgies aiguës, – radiculalgies. Traitement des algies d'origine néoplasique.	RI : 20 mai 2015	Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'ensemble de ses indications excepté les coliques néphrétiques où il reste important.	Sans objet	Oui

		Traitement des crises de coliques néphrétiques.				
PRIMPERAN, solution injectable et suppositoire** (méto-clopramide) et génériques Sanofi-Aventis France	Non	Indiqué chez l'adulte dans : – la prévention des nausées et vomissements post-opératoires ; – le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse ; – la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.	RI : 10 janvier 2018	Modéré	Sans objet	Oui

Traitements spécifiques de la crise de migraine

DIHYDROERGOTAMINE (dihydroergotamine) solution injectable Centre Spécialités Pharmaceutiques	Non	Traitement de la crise migraineuse	RI : 17 juin 2015	Modéré	Sans objet	Non
--	-----	------------------------------------	-------------------	--------	------------	-----

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

** à noter que la spécialité PRIMPERAN 10mg, suppositoire sécable n'est plus commercialisée depuis le 4 mai 2021 (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65529325>) (accédé le 11/10/2022).

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Certaines thérapies telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être utilisées chez certains patients dans la prévention de la migraine. Ces thérapies n'étant pas indiquées pour le traitement des crises, elles ne sont pas considérées comme des CCP.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) dans l'indication retenue au remboursement à savoir dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés sont les médicaments cités dans le tableau.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5 ml ne dispose pas d'une AMM Aux Etats-Unis.

Selon les informations transmises par le laboratoire, une autre spécialité à base de sumatriptan 3 mg en stylo auto-injecteur à usage unique (spécialité ZEMBRACE SymTouch Injection (3mg sous-cutané)) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura.

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge, non commercialisé)	-
Espagne	Non (absence de demande de prise en charge, non commercialisé)	-
Italie	Non (absence de demande de prise en charge, non commercialisé)	-

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité hybride SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml (sumatriptan) repose sur les données issues de la littérature^{12,13,,14,15,16}. Seule l'étude suivante sera détaillée dans le présent avis :

- étude (RESTOR¹²) multicentrique contrôlée *versus* placebo, randomisée en double-aveugle, ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sumatriptan 3 mg chez les patients adultes atteints de migraine épisodique ; les patients ont également reçu du sumatriptan 3 mg au cours d'une période d'extension en ouvert de 8 semaines¹³

12 Landy S, Munjal S, Brand-Schieber E et al. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Headache Pain. 2018 ; 19 : 69.

13 Landy S, Munjal S., Brand-Schieber E et al. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: an 8-week open-label extension study. J Headache Pain. 2018 ; 19 :70.

14 Cady R K, Munjal S, Cady R J, et al. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. J Headache Pain. 2017 ; 18 : 17.

15 Landy S H, McGinnis J E, McDonald SA. Pilot study evaluating preference for 3-mg versus 6-mg subcutaneous sumatriptan. Headache. 2005 ; 45 : 346–9

16 Mathew N T, Dexter J, Couch J, et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. Arch Neurol. 1992 ; 49 : 1271-6.

A noter que cette étude n'a pas été réalisée avec la spécialité concernée par le présent avis mais avec la spécialité disponible aux Etats-Unis (Zembrace SymTouch) à base de sumatriptan 3 mg en stylo auto-injecteur à usage unique (cf. rubrique « 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international »).

Les études suivantes ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs limites :

- une étude pilote¹⁴ monocentrique randomisée en double-aveugle en cross-over ayant comparé l'efficacité et la tolérance du sumatriptan 3 mg sous-cutané *versus* sumatriptan 6 mg sous-cutané dans le traitement aigu des crises de migraine ; cette étude pilote ayant porté sur un faible effectif de patients (n=20), sans précision sur le calcul du nombre de sujet nécessaire et sur les hypothèses statistiques planifiées au protocole, elle ne sera pas détaillée.
- une étude pilote¹⁵ prospective ouverte en cross-over ayant comparé la préférence des patients entre la dose sumatriptan 3 mg sous-cutané *versus* sumatriptan 6 mg sous-cutané dans le traitement des crises de migraine modérées à sévères ; cette étude pilote étant réalisée en ouvert, ayant porté sur un faible effectif de patients (n=30), sans précision sur le calcul du nombre de sujet nécessaire et sur les hypothèses statistiques planifiées au protocole, elle ne sera pas détaillée.
- une étude de recherche de dose¹⁶ de sumatriptan (de 1 à 8 mg) dans le traitement aigu de la migraine ; compte-tenu de son objectif, du faible effectif de patients traités pour chacune des doses de 3 mg et 6 mg (n=30 respectivement) avec une absence de précision sur le calcul du nombre de sujet nécessaire, de l'absence de précision sur les hypothèses statistiques planifiées au protocole et en l'absence de critères de jugements définis, cette étude ne sera pas détaillée.

7.1 Efficacité : étude RESTOR^{12,13}

Il s'agit d'une étude multicentrique contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sumatriptan 3 mg dans le traitement aigu des crises de migraine épisodiques. Elle a été réalisée dans 16 centres aux Etats-Unis.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- âge de 18 à 65 ans
- antécédant de migraine épisodique, avec ou sans aura, avec 2 à 6 crises par mois depuis au moins 1 an, avec un maximum de 14 jours de céphalées par mois et un minimum de 48h de rémission entre les crises,

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Les patients présentant un abus médicamenteux de traitements anti-migraineux comme définie par les critères ICHD-II
- Patients présentant des migraines avec aura d'une durée supérieure à 60 minutes

L'étude a comporté une période de traitement en double-aveugle de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont été traités pour 1 crise de migraine, suivie d'une période d'extension en ouvert sous sumatriptan 3 mg pendant 8 semaines. Durant la période en double-aveugle, les patients ont reçu une auto-injection de sumatriptan à la dose de 3 mg par voie sous-cutanée (ou de placebo selon le groupe) au cours de la première heure de l'épisode **quand la douleur était d'intensité modérée à sévère**¹⁷. En cas de soulagement insuffisant à la suite de la première dose, une seconde auto-injection de sumatriptan 3 mg ou la prise d'un traitement de recours était autorisée dans un délai d'au moins deux heures après la première injection. **A noter que cette posologie diffère de celle actuellement**

17 L'intensité de la douleur a été mesurée grâce à une échelle de Likert sur 4 points : 0 correspondant à une absence complète de douleur, 1 = une douleur faible, 2 = une douleur modérée et 3 = une douleur sévère.

validée par le RCP de SUMATRIPTAN 3 mg/0,5 ml permettant l'administration d'une seconde dose dans un intervalle d'au moins 1 heure entre deux injections. Un maximum de 2 doses par 24 heures était autorisé.

Le critère de jugement principal évalué a été le pourcentage de patients avec une douleur modérée à sévère avant la première auto-injection, reportant un soulagement complet de la crise deux heures après¹⁷. Les données des patients ont été rapportées grâce à un agenda électronique. L'analyse a été réalisée dans une population mITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant enregistré au moins une donnée d'efficacité post-traitement.

A noter que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été précisé dans la publication.

Au total, 268 patients ont été randomisés (ratio 1 :1), parmi lesquels 131 patients dans le groupe sumatriptan 3 mg et 137 patients dans le groupe placebo. Un total de 234 patients (87 %) a complété la période de traitement en double-aveugle avec comme principales causes d'arrêt du traitement : la perte de vue (n=3 patients dans chaque groupe), le retrait du consentement (n=3 patients dans le groupe sumatriptan 3 mg et 2 patients dans le groupe placebo) et les autres raisons (n=10 patients et 7 patients respectivement).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été similaires à l'inclusion.

La supériorité du sumatriptan 3 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant un soulagement complet de la douleur à 2h après l'auto-injection (critère de jugement principal) : 51,0 % versus 30,8 % ; OR : 2,57 ; IC95% [1,4 – 4,9], p= 0,0023.

Phase d'extension de l'étude RESTOR¹³ (8 semaines)

A l'issue de la phase de traitement en double-aveugle, l'éligibilité des patients à la poursuite de l'étude au regard des différents critères d'inclusion/non inclusions a été évaluée. Les patients ont par la suite été inclus dans une période d'extension de 8 semaines en ouvert au cours de laquelle ils ont reçu une auto-injection de sumatriptan à la dose de 3 mg par voie sous-cutanée selon les mêmes modalités que durant la phase en double-aveugle excepté le fait que **plusieurs crises pouvaient être traitées** (et non une seule crise comme durant la phase en double-aveugle) **et que la douleur de l'épisode pouvait être de toute intensité**¹⁷ (et non uniquement d'intensité modérée à sévère). L'efficacité a été évaluée sur les quatre premières crises de migraine rapportées.

Au total, 234 sur les 268 patients randomisés ont été inclus dans la période d'extension en ouvert dont 205/268 patients (76 %) ayant complété la période ; les principales causes d'arrêt de traitement ont été la perte de vue (3,8 %), le retrait de consentement (3 %) et la tolérance (2,1 %).

Parmi les 234 patients inclus dans la période d'extension, 92 % (216/234) ont été traités pour au moins une crise, 80 % (186/234) pour au moins deux crises, 61 % (142/234) pour au moins 3 crises et 47 % (110/234) pour 4 crises ou plus.

Durant les crises 1, 2, 3, 4 une seconde dose de sumatriptan 3 mg a été utilisée chez 19,9 % (43/216), 21,0% (39/186), 15,5% (22/142) et 26,4% (29/110) des patients respectivement.

En termes de résultats d'efficacité :

- le pourcentage de patients ayant un soulagement complet de la douleur à 2h après l'auto-injection à l'issue des crises de migraine 1, 2, 3, 4 a été respectivement de 57,6 %, 64,6 %, 61,6 % et 66,3 %.
- le pourcentage de patients ayant pris une seconde dose de traitement ou un traitement de recours dans les 2 à 24 heures post-injection a été respectivement de 19,4% (42/216), 21,0% (39/186), 16,9% (24/142), et 25,5% (28/110).

7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude RESTOR.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude RESTOR

Au cours de la phase en double-aveugle de l'étude RESTOR, le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EI suite au traitement a été de 33 % dans le groupe sumatriptan 3 mg et 13 % dans le groupe placebo. Aucun EI grave n'a été rapporté. Deux patients (0,9 %) dans le groupe sumatriptan 3 mg ont eu des EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude : une aggravation de migraine et un ECG anormal (extra-systole ventriculaire et tachycardie sinusale) considérés comme non liés au traitement.

Parmi les EI d'intérêt, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins une réaction au site d'injection a été de 23 % des patients du groupe sumatriptan 3 mg et 12 % des patients du groupe placebo avec comme type d'EI les plus fréquents : la douleur à l'injection (7,2 % *versus* 5,9 %), le gonflement au site d'injection (7,2% *versus* 0,8%), l'ecchymose (4,5 % *versus* 2,5 %) et l'irritation à l'injection (3,6% *versus* 2,5 %).

Les effets indésirables liés à l'administration de triptans ont été rapportés chez 7,2% des patients du groupe sumatriptan 3 mg *versus* 2,5% des patients du groupe placebo avec comme EI les plus fréquemment rapportés : les paresthésies (2,7 % (n=3) *versus* 0 %), l'oppression thoracique (0,9% (n=1) *versus* 1,7% (n=2), les contractions musculaires de la gorge (1,8 % (n=2) *versus* 0 %) et les nausées (1,8 % (n=2) *versus* 0 %).

Les EI rapportés au cours de la période en ouvert de 8 semaines supplémentaires ont été de même ordre que ceux rapportés au cours de la période en double-aveugle.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5 ml (sumatriptan) (2019 vs 0.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infarctus de myocarde – Evénements cérébraux-vasculaires – Hypersensibilité immunologique – Syndrome sérotoninergique avec l'utilisation concomitante de ISRS, inhibiteurs MAO, IRSN – Epilepsies – Utilisation chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère – Utilisation concomitante avec des composants contenant des dérivés ergotés – Abus médicamenteux dans le traitement de la crise de migraine
Risques importants potentiels	– Utilisation chez des patients avec une migraine basilaire ou hémiplegique – Colite ischémique
Informations manquantes	– Utilisation dans une population pédiatrique – Utilisation dans une population âgée (> 65 ans)

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a transmis le dernier rapport de pharmacovigilance (Safety Evaluation Report) couvrant la période du 1^{er} octobre 2017 au 30 septembre 2019). Aucun nouveau signal n'a été identifié durant cette période.

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), inconnu (ne pouvant pas être estimé sur la base des données disponibles). Certains symptômes rapportés comme effets indésirables peuvent être considérés comme des symptômes associés à la migraine.

Affections du système immunitaire

Inconnu : réactions d'hypersensibilité allant d'une allergie cutanée à une réaction anaphylactique.

Affections psychiatriques

Inconnu : anxiété.

Affections du système nerveux

Fréquent : vertiges, somnolence, troubles de la sensibilité dont paresthésie et hypoesthésie.

Inconnu : convulsions, bien que certaines de ces convulsions soient survenues chez des patients présentant soit des antécédents de convulsions soit des facteurs de risque. Quelques cas ont été rapportés chez des patients en l'absence de tels facteurs de risque. Tremblements, dystonie, nystagmus, scotome

Affections oculaires

Inconnu : papillotements, diplopie, baisse de la vision. Perte de la vision, dont certains cas peuvent être permanents. Toutefois, des troubles visuels peuvent également survenir au cours de la crise de migraine.

Affections cardiaques

Inconnu : bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Affections vasculaires

Fréquent : augmentations transitoires de la pression artérielle survenant juste après le traitement, flush.

Inconnu : hypotension, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : des nausées et vomissements sont survenus chez certains patients, sans que l'on puisse déterminer si ces symptômes sont liés au sumatriptan ou à la pathologie sous-jacente.

Inconnu : colites ischémiques, diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Inconnu : hyperhidrose.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent : sensation de lourdeur (habituellement transitoire, mais pouvant être intense et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge). Myalgies.

Inconnu : raideur de la nuque, arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : douleur transitoire au site d'injection. Piqûre/brûlure, gonflement, érythème, hématome et saignements au site d'injection, ont aussi été rapportés.

Fréquent : douleur, sensation de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces effets sont habituellement transitoires, mais ils peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge). Sensation de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont le plus souvent d'intensité faible à modérée et transitoires).

Bien qu'il n'y ait eu aucune comparaison directe, les bouffées de chaleurs, paresthésies et sensations de chaleur, dépression et de lourdeur peuvent être plus fréquentes après injection de sumatriptan.

Inversement, les nausées, vomissements et la fatigue apparaissent moins fréquemment lors de l'administration sous-cutanée en comparaison avec les comprimés.

Investigations

Très rare : des perturbations mineures des tests de la fonction hépatique ont parfois été observées. »

7.4 Autres données

A noter qu'une revue systématique de la littérature réalisée par la Cochrane en 2014¹⁸ ayant comparé plusieurs voies d'administrations et doses de sumatriptan a conclu à une meilleure efficacité du sumatriptan sous-cutané 6 mg en termes de soulagement complet de la douleur à 2 heures, a un soulagement plus rapide que les autres voies d'administration mais a une fréquence plus élevée d'événements indésirables associés.

7.5 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données d'utilisation issues d'une étude de préférence¹⁹ comparant différentes spécialités à base de sumatriptan à différents dosages et avec différents dispositifs

18 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD009108.

19 Andre A D, Brand-Schieber E, Ramirez M et al. Subcutaneous sumatriptan delivery devices: comparative ease of use and preference among migraineurs. Patient preference and adherence. 2017;11: 121–9.

d'administration en injection sous-cutanées indiquées dans le traitement aigu des crises de migraine. Cette étude ayant été réalisée dans 2 centres américains et portant sur des spécialités différentes de celle faisant l'objet du présent avis, les données ne seront pas détaillées compte-tenu des limites en termes de transposabilité.

7.6 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité hybride SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml (sumatriptan) repose sur les données issues d'une étude de la littérature (RESTOR¹²) multicentrique contrôlée *versus* placebo randomisée en double-aveugle ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sumatriptan 3 mg en injection sous-cutanée chez les patients adultes atteints de migraine épisodique.

A noter que cette étude n'a pas été réalisée avec la spécialité concernée par le présent avis.

Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude RESTOR a comporté une période de traitement en double-aveugle de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont été traités pour 1 crise de migraine suivie d'une période d'extension en ouvert sous sumatriptan 3 mg pendant 8 semaines. Durant la période en double-aveugle, les patients ont reçu une auto-injection de sumatriptan à la dose de 3 mg par voie sous-cutanée (ou de placebo selon le groupe) au cours de la première heure de l'épisode **quand la douleur était d'intensité modérée à sévère**²⁰. En cas de soulagement insuffisant à la suite de la première dose, une seconde auto-injection de sumatriptan 3 mg ou la prise d'un traitement de recours était autorisée dans un délai d'au moins deux heures après la première injection. **A noter que cette posologie diffère de celle actuellement validée par le RCP de SUMATRIPTAN 3 mg/0,5 ml permettant l'administration d'une seconde dose dans un intervalle d'au moins 1 heure entre deux injections.** Un maximum de 2 doses par 24 heures était autorisé.

A noter que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été précisé dans la publication.

Le critère de jugement principal évalué a été le pourcentage de patients avec une douleur modérée à sévère avant la première auto-injection, reportant un soulagement complet de la crise deux heures après¹⁷.

Au total, 268 patients ont été randomisés (ratio 1 :1) parmi lesquels 131 patients dans le groupe sumatriptan 3 mg et 137 patients dans le groupe placebo avec un total de 234 patients (87 %) ayant complété la période de traitement en double-aveugle.

La supériorité du sumatriptan 3 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant un soulagement complet de la douleur à 2h après l'auto-injection (critère de jugement principal) : 51,0 % *versus* 30,8 % ; OR : 2,57 ; IC95% [1,4 – 4,9], p= 0,0023.

Les résultats issus de la période d'extension en ouvert à 8 semaines supplémentaires sous sumatriptan 3 mg ont rapporté des résultats de même ordre que la période de traitement en double-aveugle.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue au protocole.

En termes de tolérance, le profil de tolérance du sumatriptan 3 mg a été cohérent avec celui déjà connu des triptans indiqués dans la migraine et en particulier celui des autres spécialités à base de

20 L'intensité de la douleur a été mesurée grâce à une échelle de Likert sur 4 points : 0 correspondant à une absence complète de douleur, 1 = une douleur faible, 2 = une douleur modérée et 3 = une douleur sévère.

sumatriptan 6 mg en injection sous-cutanée étant actuellement uniquement prises en charge uniquement dans l'indication d'algie vasculaire de la face (IMIJECT et SUMATRIPTAN SUN 6 mg/0,5 ml).

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparaison du dosage sumatriptan 3 mg *versus* comparateur actif dans un contexte où des comparaisons étaient réalisables avec des comparateurs actifs disponibles,
- la posologie de l'étude ayant différé de celle actuellement validée par le RCP de SUMATRIPTAN 3 mg/0,5 ml permettant l'administration d'une seconde dose dans un intervalle d'au moins 1 heure entre deux injections,
- l'absence de précisions sur les traitements antérieurs de la crise reçus au cours de l'étude, en particulier la prise ou non de sumatriptan oral ou par voie intranasale,
- l'absence d'informations sur le pourcentage de patients ayant des troubles digestifs de type vomissements/nausées lors de la prise du traitement,
- les données d'efficacité à court terme uniquement (évaluation sur une crise au cours d'une phase en double-aveugle de 4 semaines),
- l'analyse principale portant sur une population sélectionnée mITT pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement

Compte tenu des données d'efficacité limitées uniquement *versus* placebo et du profil de tolérance connu du sumatriptan en injection sous-cutanée, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml (sumatriptan) sur la morbidité

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

L'impact supplémentaire sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

En conséquence, SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml (sumatriptan) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

7.7 Programme d'études

Sans objet.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement, dérivés ergotés).

En cas de troubles digestifs associés durant la crise (nausées et/ou vomissements), le choix se portera sur une voie d'administration des médicaments concernés autre que la voie orale (intranasale, injectable ou rectale).

Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées²¹ recommandent également l'usage du métoclopramide (intraveineux ou en suppositoire) en traitement spécifique des crises associées à des nausées et/ou vomissements sévères.

Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré.

21 Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2 : Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021 ; 177 : 734-52.

Place de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du sumatriptan 3 mg injectable uniquement par rapport au placebo en traitement des crises de migraine épisodique modérées à sévères,
- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus un comparateur cliniquement pertinent,
- et prenant en compte le profil de tolérance connu du sumatriptan injectable,

SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est une option thérapeutique dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Dans les autres situations de l'AMM, SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

- La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.
- La spécialité SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du sumatriptan 3 mg injectable uniquement par rapport au placebo en traitement des crises de migraine épisodique modérées à sévères,
- et prenant en compte le profil de tolérance connu du sumatriptan injectable,

le rapport efficacité/effets indésirables de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est important dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Dans les autres situations de l'AMM, le rapport efficacité/effets indésirables de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) ne peut être établi.

- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est une option thérapeutique dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Dans les autres situations de l'AMM, SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbidité en traitement des crises de migraine,
 - l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie
 - l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins

SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'est pas susceptible 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 SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) est :

- **important uniquement dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.**
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des dans les autres situations de l'AMM.**

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du sumatriptan 3 mg injectable uniquement par rapport au placebo en traitement des crises de migraine épisodique modérées à sévères,
- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance *versus* un comparateur cliniquement pertinent,
- et prenant en compte le profil de tolérance connu du sumatriptan injectable,

la spécialité SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement

progressive, lorsque les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

9.3 Population cible

La population-cible de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) correspond aux patients présentant des crises de migraine épisodiques sévères avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive et pour lesquels les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients concernés par l'indication précitée.

Une étude récente non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB (Échantillon généraliste des bénéficiaires) a identifié la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine sur l'année 2014 estimée à 1,8 %, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française²².

Selon l'étude épidémiologique transversale FRAMIG 3²³ réalisée en France en 2004, le pourcentage de patients atteints de crises de migraine sévères parmi les patients migraineux était de 32,4 % soit 296 796 patients.

Nous ne disposons pas de données suffisantes permettant d'estimer le pourcentage de patients ayant des crises sévères avec composante digestive majeure et installation rapidement progressive et pour lesquels les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés.

A titre indicatif, selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2021), le nombre de prescriptions de la spécialité IMIGRANE (sumatriptan) en solution pour pulvérisation nasale (tous dosages confondus) indiquées dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura et étant particulièrement adaptée aux patients présentant des nausées et des vomissements au cours d'une crise est estimé à 54 722.

Au total, l'introduction de SUMATRIPTAN SUN 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie (sumatriptan) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients ayant des crises de migraine sévères avec composante digestive majeure et installation rapidement progressive et pour lesquels les autres traitements oraux et nasaux de la crise de migraine ne peuvent être utilisés. En pratique, cette population est vraisemblablement très restreinte.

10. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

22 Avis HAS – Réévaluation AJOVY. Site HAS. (accédé le 03/10/2022).

23 Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH et al. Anxiety and depression associated with migraine : influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management and Pain. 2005 ; 118 : 319–26.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24 juin 2022. Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (La Voix des Migraineux)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SUMATRIPTAN SUN, 3mg/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec injecteur automatique (CIP : 34009 302 035 0 7)
Demandeur	SUN PHARMA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 9 mars 2020 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N02CC01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire