



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 février 2007

NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé
Boîte de 20, code CIP : 341 684-7

Laboratoires RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

Ibuprofène

Liste II
Code ATC : N02CX

Date de l'AMM : 20/08/1996
Dernier rectificatif : extension d'indication thérapeutique 30/03/2006

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique «Traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ibuprofène

1.2. Indications

- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles.

- **Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.**

1.3. Posologie

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Affections douloureuses et/ou états fébriles

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

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 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 si les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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 salicylés 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 de 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 (zolmitriptan), comprimé orodispersible

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé 5 études cliniques :

- Deux études versus placebo
- Trois études versus comparateur actif (dont l'étude Pearce 1983¹, qui ne sera pas détaillée dans cet avis)

3.1.1. Etudes versus placebo

Etude Codispoti 2001²

Cette étude randomisée, en double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de deux dosages d'Ibuprofène 200mg et 400mg 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 (le 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 : 91/223 patients (40,8%) versus 62/221 (28,1%), $p=0,006$ (critère principal).

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.

Les résultats relatifs au bras Ibuprofène 200mg dont la posologie n'est pas conforme à l'AMM, ne sont pas présentés.

Etude Kellstein 2000³

Cette étude randomisée, en double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'administration d'une dose unique de trois dosages d'Ibuprofène 200mg, 400mg et 600mg

1 Pearce I "Ibuprofen compared with paracetamol in migraine". Practitioner. 1983 Mar;227(1377):465-7

2 Codispoti JR et al. "Efficacy of non prescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. a randomized controlled trial". Headache. 2001 Jul-Aug;41(7):665-79.

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

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 (le 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 : 72,3% versus 50%, $p < 0,001$ (critère principal).

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

3.1.2. Etudes versus comparateur actif

Etude Diener 2004⁴

Cette étude randomisée, en double-aveugle, a comparé 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 (le 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 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%, $p \leq 0,0001$,

Le taux de récurrence observé à 24 heures n'a pas été significativement différent entre les groupes de traitement : 19% sous Ibuprofène 400mg versus 18% sous placebo (critère secondaire).

Note : Malgré sa large utilisation et les recommandations de l'ANAES, l'aspirine ne possède pas d'indication validée dans la migraine.

Etude Misra 2004⁵

Cette étude randomisée, a comparé 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 (le 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.

4 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

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

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude Codispoti, les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux : nausées (22% dans le groupe Ibuprofène versus 29% dans le groupe placebo), vomissements (5% versus 9%), douleurs abdominales (0,4% versus 0,9%).

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 (2,6% versus 0%).

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.

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

3.3. Conclusion

L'efficacité de la spécialité NUREFLEX 400 mg dans le traitement de la douleur migraineuse a été montrée dans 5 études réalisées versus placebo ou comparateur actif.

Dans ces cinq études, les pourcentages de patients répondeurs à 2 heures a été de 40,8% à 72% sous Ibuprofène 400mg et de 9,1% à 50% sous placebo (cf. résultats précités).

Les données fournies 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 études présentées, la tolérance après prise unique apparaît similaire à celle observée sous placebo mais la tolérance après prise répétée lors de 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 après 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 (AINS non salicylé).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Evaluation du service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

NUREFLEX 400mg est un médicament de première intention (ANAES 2002).

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NUREFLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant l'indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ANAES (octobre 2002)⁶, en matière de traitement de la crise migraineuse, on distingue les traitements spécifiques et les traitements non spécifiques de la crise migraineuse.

Les traitements non spécifiques comprennent :

- les AINS : ibuprofène, kétoprofène, naproxène (hors AMM), et diclofénac (hors AMM) (grade A) ;
- l'aspirine en monothérapie (grade A), en association avec le métoclopramide (grade A) ;
- le paracétamol en monothérapie (grade C) ;

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

La prescription de MIGPRIV doit tenir compte des effets indésirables pouvant survenir avec le métoclopramide, notamment, comme avec tout neuroleptique : les dyskinésies tardives, les symptômes extrapyramidaux et les effets endocriniens liés à une hyperprolactinémie.

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).

Stratégie thérapeutique :

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.

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).

6 Recommandations de l'ANAES, octobre 2002. prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques.

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 être répondeur par la suite (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 NUREFLEX 400mg correspond aux patients adultes de plus de 15 ans avec crise de migraine légère à modérée.

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

- une population de 48 millions de personnes de plus de 15 ans (INED 2004);
- 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 patients ayant une migraine légère à modérée de NUREFLEX 400mg serait comprise entre environ 4 à 5 millions.

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 dans l'extension d'indication thérapeutique « Traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura » à la posologie de l'AMM.

Conditionnement adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %