

NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé

Rapport Public d'Evaluation (juillet 2006)

INTRODUCTION

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien employé pour ses effets antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Les spécialités contenant 400 mg d'ibuprofène ont l'indication suivante :

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

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Le 26 janvier 2006, une extension d'indication a été octroyée au laboratoire BOOTS HEALTHCARE pour la spécialité NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé dans l'indication « *Traitement de la crise migraineuse légère à modérée avec ou sans aura* ».

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'ibuprofène.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose ou de durée de traitement) ni de la population à traiter (en terme d'âge), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'ibuprofène.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension d'indication est basée sur :

Les données fournies à l'appui de la demande sont :

- les recommandations de l'ANAES (Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant ; Octobre 2002) sur l'utilisation des AINS dans le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte et chez l'enfant et,
- un dossier bibliographique exhaustif des études cliniques avec l'ibuprofène (soit l'ibuprofène sous forme acide (comprimé ou capsule) soit sous sa forme sel d'ibuprofène dans les crises de migraine :
 - o 1 étude contrôlée ibuprofène 400 mg *versus* placebo (Codispoti)¹
 - o 3 études contrôlées ibuprofène 400 mg, autres formes galéniques *versus* placebo (Kellstein, Sandrini, Saper)²
 - o 1 étude comparative *versus* aspirine et placebo (Nebe)³

¹ Cosdipoti et collaborateurs : Headache 2001 Jul-Aug 41(7) :665-79

² Kelstein, Lipton et collaborateurs : Cephalagia 2000 May ; 20 (4) :233-43
Saper (non publié)

Sandrini : Int J Clin Pharmacol Res 1998 ; 18 (3) : 145-50

³ Nebe et collaborateurs : Cephalagia 1995 Dec ; 15(6) :531-5

- 2 études contrôlées comparant ibuprofène à d'autres posologies au placebo (Kloster, Havanka-Kanniainen)⁴
- 1 étude comparative *versus* le rofécoxib (Misra)⁵
- 1 étude comparative *versus* le paracétamol (Pearce)⁶
- 1 étude comparative *versus* aspirine, sumatriptan et placebo (Diener)⁷

Le nombre total de patients adultes exposés aux différents traitements dans les études d'efficacité précédemment citées, a été de 2945.

Parmi ces patients 1909 adultes ont reçu de l'ibuprofène (200 mg ; 400 mg ; 600 mg ; 800 mg et 1200 mg) ; 298 de l'aspirine, 113 du paracétamol, 30 du rofécoxib, 224 du sumatriptan et 1086 ont reçu le placebo.

3.1 EFFICACITE

A - RECHERCHE DE DOSE

Bien qu'aucune étude formelle de recherche de dose n'ait été réalisée, la posologie utilisée dans les études retenues dans l'analyse est la posologie revendiquée de 400 mg par prise. Cependant des posologies unitaires inférieures (200 mg par prise) ou supérieures (600 mg, 800 mg et 1200 mg par prise) ont aussi été étudiées.

B – ETUDES D'EFFICACITE

Premier Auteur (date)	Diagnostic et critères d'inclusion	Durée du traitement	Médicament posologie, administration	Critères d'évaluation
Codispoti et al (2000) randomisée en double aveugle 660 patients 18 – 84 ans	migraine modérée à sévère	Dose unique, évaluation sur 6 heures (EVA)	Ibuprofène 200 (n = 216), Ibuprofène 400 (n = 223), placebo (n = 221).	-Pourcentage de répondeurs à H2 -Différence d'intensité de douleur à H2 -Différences d'intensité de : nausée, photo et phonophobie -Incapacité fonctionnelle - Patients ne présentant plus de symptômes associés

⁴Kloster et collaborateurs: Cephalalgia 1992, 12:169-71

Hananka-Kanniainen: Headache 1989 Sep; 29 (8): 507-9

⁵ Misra et collaborateurs: Postgrad Med J 2004 Dec; 80 (950):720-3

⁶ Pearce et collaborateurs: The practionner 1983, 227 (1377) :465-467

⁷ Diener et collaborateurs: EMSASI Study group, Cephalalgia 2004; 24:947-954

<p>Kellstein et al (2000)</p> <p>randomisée, double aveugle, crossover</p> <p>972 patients inclus 729 patients ITT 672 évaluables</p> <p>Age moyen 36.6 ans</p>	<p>Migraine avec ou sans aura (IHS) depuis au moins 1 an avec 2 à 8 crises/ mois, d'intensité au moins modérée</p>	<p>4 crises consécutives de migraine (une pour chaque traitement)</p>	<p>Ibuprofène 200 (n=198) Ibuprofène 400 (n=191) Ibuprofène 600 (n=198) placebo (n=142)</p>	<p>-Nombre de répondeurs -Intensité de douleur et soulagement -Nombre de répondeurs pour les nausées, photo et phonophobie, - Limitation de l'activité -Temps de réponse</p>
<p>Kloster et al (1992)</p> <p>randomisée, double-aveugle cross-over</p> <p>36 patients inclus 25 évaluables</p> <p>24 – 56 ans</p>	<p>Migraine commune (IHS) , 2 à 8 crises par mois</p>	<p>3 crises traitées pour chaque traitement</p>	<p>Ibuprofène 1200 mg 600 mg 4-6 heures après si besoin Placebo</p>	<p>-Sévérité et durée de douleur et de nausée , vomissement, photophobie -Utilisation d'un traitement de secours</p>
<p>Havanka - Kanniainen (1985)</p> <p>randomisée, double aveugle, crossover</p> <p>40 patients</p> <p>18 - 54 ans</p>	<p>Migraine commune</p>	<p>Dose unique 5 crises traitées</p>	<p>Ibuprofène 800 (400 mg supl en cas de besoin)</p>	<p>- Durée crise, - Durée douleur, - Sévérité - Utilisation d'un traitement de secours</p>
<p>Sandrini (1998)</p> <p>randomisée, double-aveugle, cross-over</p> <p>34 patients</p> <p>âge moyen 34.4 ans</p>	<p>Migraine sans aura (IHS) 2-6 crises par mois</p>	<p>2 crises consécutives traitées par chacun des traitements. Evaluation sur 6 heures (EVA)</p>	<p>Ibuprofène (arginine) 400 placebo</p>	<p>-Intensité de la douleur -Différence de l'intensité de la douleur (PID) -Somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) -AUC du PID -Soulagement -Utilisation traitement de secours -Jugement patient</p>
<p>Nebe et al (1995)</p> <p>cross-over, double aveugle et double-dummy,</p> <p>77 patients</p> <p>migraine : 23, céphalée de tension : 35 migraine et céphalée de tension : 19 18-70 ans</p>	<p>Migraine 1-6 crises par mois ou céphalée de tension légère à modérée</p>	<p>2 crises consécutives traitées par chacun des traitements Intensité de la douleur évaluée par EVA</p>	<p>Ibuprofène 200 Aspirine 500 placebo</p>	<p>-Pourcentage de répondeurs à 1 heure - Prise d'un traitement de secours, - (PID) et (SPID)</p>

Pearce et al (1983) randomisée, double aveugle, crossover 30 patients âge moyen 39 ans	Migraine commune	Ibuprofène 400 mg, puis toutes les 4 à 6 heures si besoin (jusqu'à 8 cp/j)	Ibuprofène 400 (n=23) Paracétamol 900 (n=26)	-Sévérité crise -Durée moyenne -Soulagement - Jugement médecin et patient
Misra et al (2004) randomisée 124 patients 16-62 ans	migraine (IHS) avec 2 à 6 crises par mois	Dose unique	Ibuprofène 400 (n=35) Rofecoxib 25mg (n=33) placebo (n=33)	-Nombre de répondeurs pour la douleur, les symptômes associés et l'incapacité fonctionnelle à H2 - Résolution complète de la crise
Diener et al. (2004) randomisée – crossover 356 patients (312 évaluables)	Migraine (IHS), depuis au moins 1 an, avec 1 à 6 crises par mois,		Ibuprofène 400 mg (n = 211), aspirine 1000 mg (n = 221), sumatriptan 50 mg (n=224), placebo (n=222)	Patients répondeurs à 2 H Patients sans douleur à 2 H Patients sans : Nausées à 2 H Photophobie à 2 H Phonophobie à 2H Récurrence à 24 H Traitement de recours
Saper (non publié) randomisée 637 patients (583 évaluables)	Migraine avec ou sans aura (IHS), depuis au moins 1 an, avec 2 à 8 crises par mois, d'intensité au moins modérée	Dose unique	Ibuprofène liquide capsule molle à 400 mg (n = 205) et 600 mg (n=215), placebo (n=163)	- Pourcentage cumulé de répondeurs à 2 heures sans douleur à 2 H -Nombre de répondeurs pour nausées, photo et phonophobie,

Le tableau suivant, reprend le décompte des patients répondeurs (pourcentage des patients dont l'intensité de la douleur évoluait de « modérée à sévère » avant le traitement à « légère ou absente », 2 heures après la prise de traitement) au cours des études présentées* dans le dossier.

*Les études Havanka-Kanniainen (1989) et Kloster (1992) ayant utilisé des doses élevées, l'étude Sandrini (1998) où le nombre de répondeurs n'était pas inclus dans les critères d'évaluation et l'étude Nebe (1995) où le nombre de répondeurs était évalué uniquement à 1 heure ne figurent pas dans l'analyse.

Auteur Année	Dose d'ibuprofène	Nombre de patients	Critère principal Pourcentage de répondeurs à 2h
Codispoti 2001	Placebo	221	28,1 %
	Ibuprofène 200 mg	216	41,7 % *
	Ibuprofène 400 mg	223	40,8 % *
Kellstein – Lipton 2000	Placebo	142	50 %
	Ibuprofène 200 mg	198	64,1 % *
	Ibuprofène 400 mg	191	72,3 % *
	Ibuprofène 600 mg	198	71,7 % *
Pearce 1983	Ibuprofène 400 mg	23	78% **
	Paracétamol 900 mg	26	50%
Misra 2004	Placebo	33	9,1 %
	Ibuprofène 400mg	35	55,6 % *
	Rofecoxib 25mg	33	45,5 % *
Saper***	Placebo	163	44,8 %
	Ibuprofène 400 mg	205	56,6 % *
	Ibuprofène 600 mg	215	58,6 % *
Diener 2004	Placebo	222	30,6 %
	Ibuprofène 400 mg	211	60,2 % *
	Aspirine 1000 mg	221	52,5 % *
	Sumatriptan 50 mg	224	55,8 % *

* Différence significative versus placebo, ** différence significative versus comparateur actif

*** Résumé de l'étude Saper (non publié)

Objectif : Comparer l'efficacité d'une nouvelle formulation d'ibuprofène liquide à 400 et 600 mg par rapport au placebo dans le traitement des crises de migraine.

Critère d'inclusion : Migraine avec ou sans aura (critères IHS) depuis au moins 1 an, avec 2 à 8 crises/mois, d'intensité au moins modérée en absence de traitement, soulagement au moins léger au cours d'un traitement antérieur en automédication.

Critère primaire d'évaluation : Pourcentage de répondeurs cumulé au cours du temps, 2 heures après l'administration du traitement (la réponse était définie comme le passage d'une douleur modérée à intense à une absence de douleur ou à une douleur de faible intensité).

637 patients ont été randomisés. L'analyse a porté sur 583 patients.

Le pourcentage de patients ayant eu un soulagement à 2 heures est significativement supérieur dans le groupe ibuprofène par rapport au groupe placebo.

Les résultats d'efficacité sur le pourcentage de répondeurs entre les groupes ibuprofène 400 et 600 mg sont comparables.

C – CONCLUSION

Les études retenues montrent l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée. L'efficacité de l'ibuprofène a aussi été démontrée sur les symptômes associés.

La dose de 400 mg en une prise étant la dose la plus adaptée. Cette dose est plus efficace que la dose de 200 mg. D'autre part, l'efficacité de l'ibuprofène à la dose de 600 mg ne se différencie pas constamment et significativement de celle de la dose unitaire de 400 mg.

3.2 - TOLERANCE

La tolérance de l'ibuprofène est analysée sur la base de :

- la synthèse des effets indésirables recueillis au cours des études d'efficacité cités ci-dessus,
- références bibliographiques (⁸⁻⁹⁻¹⁰)
- la synthèse de données de pharmacovigilance recueillies en France par le laboratoire depuis la commercialisation de Nureflex 400 mg.

Les données de tolérance sont connues pour ces spécialités. En dose unique, aucune particularité par rapport au profil connu de l'ibuprofène dans les autres indications n'est apparue.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier, le rapport bénéfice/risque du Nureflex 400 mg, comprimé enrobé a été considéré comme positif pour l'octroi d'une indication sur la base :

- o d'une efficacité démontrée par les essais cliniques dans la littérature évaluant l'efficacité de l'ibuprofène soit sous forme acide (comprimé et capsule) soit sous sa forme de sel d'ibuprofène dans les crises de migraine.
- o d'un profil de sécurité acceptable, sans fait marquant par rapport au profil de tolérance connu de l'ibuprofène.

Les études en prise unique montrent l'efficacité de l'ibuprofène à la dose de 400 mg en une prise dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée. La dose de 600 mg ne semble pas apporter de gain thérapeutique.

Les AINS figurent comme traitement recommandé en première intention dans le traitement de la crise de migraine dans les recommandations de l'ANAES (octobre 2002). Leur utilisation exposerait moins au risque d'abus médicamenteux (Céphalées Chroniques Quotidiennes : Diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge – ANAES, Septembre 2004).

Ces recommandations précisent qu'en cas d'inefficacité (absence de réponse 2 heures après la prise) un triptan peut être utilisé en traitement de secours. Si l'AINS s'est montré régulièrement inefficace ou d'emblée mal toléré le triptan peut être prescrit en première intention.

CONCLUSION GENERALE

Une extension d'indication a été octroyée à Nureflex 400 mg, dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura.

La dose sera limitée à 1 comprimé de 400 mg à prendre 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 2 prises.

⁸ Doyle et collaborateurs : Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther.* 199 Jul; 13 (7): 897-906

⁹ PAIN Study : Moore et collaborateurs : *Clinical Drug Investigation*, 1999

¹⁰ Henry et McGettigan : Exposition à l'ibuprofène dans la méta-analyse des études épidémiologiques, 2003