

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

sumatriptan 85 mg/naproxène 500 mg

**NOMANESIT 85 mg/500 mg,**

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Migraine
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

L'association fixe NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) constitue une option thérapeutique de seconde intention dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.

NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'a pas sa place dans les autres situations de l'AMM.

**La Commission souligne la nécessité de respecter les contre-indications inhérentes à cette association fixe de sumatriptan et naproxène et en particulier celles relatives aux effets indésirables cardio- et cérébro-vasculaires, communs à ces deux molécules (cf. RCP). A noter que les critères de non inclusion étaient très nombreux dans les études cliniques (cf. rubrique 3.2.1) et doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.** Il est rappelé que cette association est notamment contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension non contrôlée, souffrant d'insuffisance cardiaque grave, ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, de spasme coronarien, de maladie vasculaire périphérique ou de symptômes ou signes compatibles avec une cardiopathie ischémique, ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

**Par ailleurs, il est rappelé que la dose recommandée est d'une prise de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène 85 mg/500 mg).** Si le patient n'est pas soulagé après la prise du premier comprimé de sumatriptan/naproxène, un

second comprimé ne doit pas être pris au cours de la même crise. En revanche, si le patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, **un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au-moins deux heures entre les deux prises et dans la limite de 2 comprimés par période de 24 heures** correspondant à une dose maximale de 170 mg de sumatriptan et 1000 mg de naproxène. **La Commission souligne que cette dose maximale journalière de naproxène correspond à la dose maximale préconisée par les recommandations SFMEC 2021 en traitement aigu de la migraine ainsi qu'à la dose maximale d'usage à court terme dans d'autres indications AMM rhumatologiques ou stomatologiques ; cette dose maximale journalière ne doit par conséquent pas être dépassée.**

Cette recommandation est également appuyée par le fait que les études réalisées avec NOMANESIT (sumatriptan/naproxène 85 mg/500 mg) ont majoritairement évalué l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène) pour la totalité des patients dans les études pivotales MT400-301 et MT400-302 (la seconde prise d'un comprimé n'ayant pas été autorisée dans ces études) et pour 70 % des patients de l'étude de suivi de tolérance MT400-303 à 12 mois (seuls 30 % des patients ont reçu 2 doses successives dans le cadre de leurs crises).

Les patients traités à long terme avec des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière afin de détecter les effets indésirables. **La tolérance du traitement d'une moyenne de plus de 5 migraines sur une période de 30 jours n'a pas été établie.**

**Enfin, les contre-indications relatives à l'usage chez la femme enceinte doivent être respectées avec :**

- la non-utilisation de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène) pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, à la dose la plus faible et la durée la plus courte possibles avec surveillance nécessaire (cf. rubrique 4.6. du RCP)
- et la contre-indication absolue pendant le troisième trimestre.

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration de la supériorité d'une dose unique de l'association NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) démontrée versus placebo et versus principes actifs en monothérapie uniquement au cours d'une seule des deux études chez des patients ayant une fréquence mensuelle moyenne allant de 2 à 6 crises de migraine modérées à sévères au cours des trois mois précédents (sans précision du nombre moyen de crises mensuelles),</li> </ul>

- du pourcentage de patients ayant préalablement reçu un traitement par sumatriptan oral (31 %) au cours des études concernées, sans précision sur l'échec ou non à ce traitement antérieur reçu,
- des recommandations établies depuis plusieurs années d'associer simultanément un triptan et un AINS dans la stratégie d'optimisation du traitement des crises en cas d'inefficacité du triptan,
- du profil de tolérance rapporté à court terme pour cette association fixe (maximum 12 mois), majoritairement avec une dose unique (70 % des patients *versus* 30 % ayant reçu deux doses consécutives) ayant été similaire au profil de tolérance établi pour les principes actifs respectifs en monothérapie,

la Commission considère que NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique de traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.

<b>Population cible</b>	La population-cible de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) ne peut être évaluée avec précision en l'absence de données suffisantes permettant d'estimer le pourcentage de patients présentant des crises de migraine avec ou sans aura pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses. Au maximum, celle-ci peut être estimée à 338 935 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>10</b>
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etudes MT400-301 <sup>9</sup> et MT400-302 <sup>9</sup>	11
3.3 Données de pharmacocinétique	17
3.4 Profil de tolérance	18
3.4.1 Données issues des études cliniques	18
3.4.2 Données issues du RCP	22
3.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) v1.1 du 03/01/2022	22
3.5 Synthèse des données d'utilisation	22
3.6 Modification du parcours de soins	23
3.7 Programme d'études	23
<b>4. Discussion</b>	<b>23</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>25</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Décembre 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM</b> : « NOMANESIT est indiqué dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte lorsque le traitement avec une monothérapie se révèle insuffisant. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Sumatriptan 85 mg/naproxene 500 mg (N02CC51) <b>NOMANESIT 85 mg/500 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) PVC aluminium OPA : polyamide orienté de 9 comprimé(s) (CIP : 34009 302 924 3 3) – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 9 comprimé(s) (CIP : 34009 302 924 4 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ORION PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 22/03/2024 Date des rectificatifs et teneur : 24/10/2024 : modification du libellé de l'AMM : « NOMANESIT est indiqué dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte lorsque le traitement <b>avec une monothérapie</b> se révèle insuffisant »
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	NOMANESIT est indiqué dans le traitement des crises de migraine et ne doit pas être utilisé à des fins prophylactiques. La dose recommandée de sumatriptan/naproxène ne doit pas être dépassée. Il est conseillé d'administrer l'association sumatriptan/naproxène le plus tôt possible après le début de la crise de migraine, mais il est efficace lorsqu'il est administré à n'importe quel stade de la phase céphalalgique. <b>La dose recommandée chez l'adulte est d'un comprimé de sumatriptan/naproxène de 85 mg/500 mg.</b> Si le patient n'est pas soulagé après la prise du premier comprimé de sumatriptan/naproxène, un second comprimé ne doit pas être pris au cours de la même crise. Si le patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au-moins deux heures entre les deux prises. La dose maximale recommandée par période de 24 heures est de 2 comprimés, pris à au moins 2 heures d'intervalle. La tolérance du traitement d'une moyenne de plus de 5 migraines sur une période de 30 jours n'a pas été établie. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association fixe de sumatriptan 85mg (agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5HT1) et de naproxène sodique 500mg (anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En Europe : NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) a une AMM aux Pays-Bas (prise en charge en cours d'évaluation) tandis que l'AMM est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, en Belgique, en Espagne et en Italie ;</li> <li>– Aux Etats-Unis : la spécialité TREXIMET (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) a obtenu une AMM le 15 avril 2008 dans une indication plus large que celle de l'AMM européenne : « TREXIMET is a combination of sumatriptan, a serotonin (5-HT) 1b/1d receptor agonist (triptan), and naproxen sodium, a non-steroidal anti-inflammatory drug, indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and pediatric patients 12 years of age and older. »</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	Sans objet.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Sans objet.
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 11 décembre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 18 décembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite – La Voix des Migraineux)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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)<sup>1</sup>.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)<sup>2</sup> actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises<sup>3</sup>) et migraine avec aura (20 % des crises<sup>8</sup>), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante<sup>8</sup> :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur,
- des caractéristiques sémiologiques propres,

<sup>1</sup> <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (accédé le 25/11/2024)

<sup>2</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalagia 2018 38 : 1–211

<sup>3</sup> Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-cest-quoi-lamigraine.html> [consulté le 16/07/2020]

- 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 suivantes<sup>2</sup> :

- 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 vomissements,
- photophobie et phonophobie.

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 heure<sup>2</sup>.

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 migraine<sup>2,4</sup>. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%<sup>4</sup>. 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<sup>5,6</sup>.

## Épidémiologie

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française<sup>7</sup> avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)<sup>7,8</sup>. 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 ans<sup>7</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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 recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées<sup>9</sup> incluent également l'usage du métoclopramide

<sup>4</sup> Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients : medication over-use headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014 ; 170 : 162-76

<sup>5</sup> <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 12/10/2021]

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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.



(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 2<sup>6</sup>. 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.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Selon les recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées<sup>10</sup>, l'une ou plusieurs des stratégies suivantes est préconisée pour optimiser l'efficacité et/ou la tolérance du traitement de la crise migraineuse :

- Traiter le plus tôt possible dès le début de la crise ;
- Augmenter la dose d'AINS et/ou de triptan, le cas échéant ;
- Associer simultanément un triptan et un AINS lorsque les crises sont résistantes à un triptan seul et/ou en cas de récurrences intenses ;
- Proposer une formulation non orale (suppositoire AINS, sumatriptan en spray nasal ou sous-cutané) et/ou ajouter du métoclopramide en cas de symptômes digestifs invalidants ;
- Changer l'AINS pour un autre AINS, et/ou le triptan pour un autre triptan ;
- Associer un triptan, un AINS et du métoclopramide pour les crises très invalidantes.

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation : les molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques (triptans) administrables par voie orale dans les cas d'une crise de migraine sans composante digestive.

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
--------------------------	----------------	------------	-------------------------	-----	------	----------------

#### Médicaments spécifiques de la crise migraineuse : Triptans

ALMOGRAN (almotriptan) Almirall et ses génériques	Non	Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura	22/11/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RELPAK (életriptan) Pfizer et ses génériques	Non	Traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui

<sup>10</sup> Donnet A, Demarquay G, Ducros A Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. Presse Med Form 2022 ; 3 : 404–411



NARAMIG (naramitriptan)	Non	Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine, avec ou sans aura	17/05/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
IMIGRANE (sumatriptan) GlaxoSmithKline	Non	Traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura.  La forme pour pulvérisation nasale est particulièrement adaptée aux patients présentant des nausées et des vomissements au cours d'une crise.	16/05/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZOMIG (zolmitriptan) Astrazeneca	Non	Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine	20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZOMIGORO (zolmitriptan) Astrazeneca	Non	Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine	20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TIGREAT (frovatriptan) Menarini	Non	Traitement aigu de la phase céphalalgique des crises migraineuses avec ou sans aura	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui

#### Médicaments non spécifiques de la crise migraineuse : AINS

ADVILMED 400 mg (ibuprofène) Et ses génériques	Non	Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura	16/05/2018	Important	ADVIL 400 mg comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant les mêmes indications. (avis du 27/05/2009)	Oui
SPIFEN 400 mg (ibuprofène)	Non	Traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura	05/12/2018	Important	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. (Avis du 28/02/2007)	Oui
PROFEMIGR (ketoprofène) et ses génériques	Non	« Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. »	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

Selon les recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées<sup>10</sup>, des médicaments hors AMM tels que les antidouleurs (paracétamol +/- caféine) ou des AINS (acide acétylsalicylique, diclofénac, flurbiprofène, indométacine, naproxène) sont également préconisés dans la prise en charge de la crise de migraine. Ils sont considérés comme des CCP.

Par ailleurs, la spécialité VYDURA (rimégépan), dispose entre autres d'une AMM depuis le 25 avril 2022 dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes. Il est également

retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

### → Traitements 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.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Malgré les alternatives médicamenteuses disponibles, il persiste un besoin à disposer d'alternatives dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte lorsque le traitement avec une monothérapie se révèle insuffisant. Le besoin médical est par conséquent partiellement couvert.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxene 500 mg) repose sur trois études cliniques réalisées chez des patients atteints de crises de migraine modérées à sévères :

- deux études de phase III, de méthodologies similaires, comparatives randomisées en double-aveugle dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'une dose unique de l'association fixe sumatriptan 85mg/naproxène 500 mg *per os* par rapport au placebo ainsi que par rapport au sumatriptan 85 mg et au naproxène 500 mg administrés en monothérapie dans le traitement aigu des crises modérées à sévères de la migraine ;
  - l'étude MT400-301 (NCT00434083)<sup>11</sup> réalisée chez 1470 patients et
  - l'étude MT400-302 (NCT00433732)<sup>11</sup> réalisée chez 1441 patients,
- une étude de phase III MT400-303 (NCT00442221)<sup>12</sup> descriptive, non comparative, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 565 patients dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à 12 mois de l'association fixe sumatriptan 85mg/naproxène 500 mg *per os* dans le traitement des crises migraineuses modérées à sévères ; compte-tenu de son objectif principal, les résultats de cette étude seront détaillés en rubrique « 3.4. Profil de tolérance » du présent avis.

Le laboratoire a également déposé une revue systématique Cochrane<sup>13</sup> actualisée en 2016 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sumatriptan et du naproxène, administrés ensemble sous forme de comprimés séparés ou pris sous forme de comprimés combinés à dose fixe, par rapport au placebo et à d'autres interventions dans le traitement des crises de migraine aiguës chez les adultes. Un total de 13 études ont été incluses dont 12 ayant évalué l'association sumatriptan 85 mg/naproxene 500 mg sous forme de comprimés combinés. Parmi ces 12 études, toutes ont comparé

<sup>11</sup> Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine : a randomized trial. JAMA. 2007 ; 297 : 1443-54.

<sup>12</sup> Winner P, Cady RK, Ruoff GE et al. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. Mayo Clin Proc. 2007 ; 82 : 61-8.

<sup>13</sup> Law S, Derry S, Moore R A, Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 ; 4

l'association combinée sumatriptan 85 mg/naproxene 500 mg par rapport au placebo et seules deux études ont comparé l'association combinée par rapport à un traitement actif, correspondant aux deux études pivotales MT400-301 et MT400-302 précitées ; en l'absence de données comparatives supplémentaires par rapport à un traitement actif, les résultats de cette revue systématique ne seront par conséquent pas détaillés.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etudes MT400-301<sup>11</sup> et MT400-302<sup>11</sup>

#### Présentation type pour essai clinique comparatif

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'une dose unique de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène 500 mg per os par rapport au placebo ainsi que par rapport au sumatriptan 85 mg et au naproxène 500 mg administrés en monothérapie dans le traitement aigu des crises modérées à sévères de la migraine chez des patients adultes ambulatoires.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge de 18 à 65 ans,
- première migraine avant l'âge de 50 ans,
- antécédent de migraine avec ou sans aura depuis au moins 6 mois selon les critères 1.1 ou 1.2 de l'International Headache Society (IHS),
- fréquence mensuelle moyenne allant de 2 à 6 crises de migraine modérées à sévères au cours des trois mois précédents,
- patients capables de distinguer leurs crises de migraine comme étant à part des autres types de maux de tête,
- **pour les patientes de sexe féminin** : éligibilité uniquement si elles n'allaitaient pas et si elle remplissaient l'une des conditions suivantes :
  - chirurgicalement stériles (par hystérectomie ou ligature bilatérale des trompes),
  - post-ménopausées
  - femmes en âge de procréer devant utiliser une méthode de contraception efficace et avoir un test de grossesse urinaire ou sanguin négatif.

**Les patients inclus pouvaient être naïfs ou non de traitement antérieur par agoniste 5-HT<sub>1</sub>.**

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Antécédents, signes ou symptômes d'ischémie cardiaque, d'ischémie vasculaire cérébrale ou de syndromes vasculaires périphériques ou d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
- Antécédents d'arythmie cardiaque requérant des médicaments ou antécédents d'anomalie cliniquement significative de l'électrocardiogramme (ECG) qui, selon l'investigateur, contre-indiquaient la participation à l'étude.
- Antécédents de maladie vasculaire cérébrale, notamment accident vasculaire cérébral et/ou accident ischémique transitoire.
- Selon l'avis de l'investigateur, maladie cardiovasculaire non connue au regard des antécédents ou de la présence de facteurs de risque (par exemple, hypertension, hypercholestérolémie, fumeur, obésité, diabète, antécédents familiaux de maladie coronarienne, femme avec ménopause chirurgicale ou physiologique, ou homme de plus de 40 ans).

- Signes ou antécédents de syndrome abdominal ischémique, maladie cardiovasculaire périphérique ou syndrome de Raynaud.
- Hypertension non contrôlée lors de la visite de sélection (pression systolique en position assise > 160 mmHg, ou pression diastolique >95 mmHg).
- Antécédents de migraine basilaire ou hémiparétique.
- Antécédents de maux de tête non migraineux (c'est-à-dire de type tension, sinus, etc.) survenus pendant au moins 15 jours lors de chacun des trois mois précédant la visite de sélection.
- Patients ayant > 6 crises de migraine/mois au cours de l'un des deux mois précédant la visite de sélection.
- Patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) dans les deux semaines précédant le dépistage ou devant être débuté dans les deux semaines suivant le traitement à l'étude.
- Patients traités par un anticoagulant (par exemple, warfarine) ou un AINS (sauf doses d'aspirine ≤ 325 mg par jour, utilisées pour la prophylaxie cardiovasculaire) de manière régulière.
- Patients traités ou ayant été traités au cours des trois mois précédant par un traitement antimigraineux prophylactique contenant de l'ergotamine, un dérivé de l'ergot de seigle (dihydroergotamine) ou du méthysergide.
- Patients traités ou ayant été traités au cours des quatre semaines précédentes par des préparations de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les critères de non-inclusion supplémentaires immédiatement avant la prise du traitement à l'étude, selon l'auto-évaluation du patient, étaient :

- la modification de la posologie dans les deux semaines précédentes de tout traitement prophylactique de la migraine, d'un antagoniste du calcium, d'un antidépresseur tricyclique, d'un bêtabloquant ou d'un médicament sérotoninergique,
- la prise dans les 24 heures précédentes d'un AINS (sauf aspirine ≤325mg/jour pour la prévention cardiovasculaire), d'un antalgique contenant de la morphine, codéine ou dérivé opioïde, d'un traitement de la crise avec un dérivé ergoté ou agoniste sérotoninergique ; de plus, les patients ne devaient pas être traités dans les 6 heures précédentes par un antidouleur ou un traitement aigu pour une crise de migraine (y compris les antiémétiques),
- la douleur de la migraine inférieure à une intensité modérée à sévère lors de l'administration du traitement.

Les deux études MT400-301 et MT400-302 comprenaient une visite de sélection, un traitement à domicile d'une crise de migraine et une visite de suivi 1 à 5 jours post-traitement.

L'étude MT400-301 a débuté le 16 avril 2004 et l'analyse principale a eu lieu le 29 mars 2005 tandis que l'étude MT400-302 a débuté le 6 août 2004 et l'analyse principale a eu lieu le 16 mars 2005. Les deux études ont été réalisées aux Etats-Unis.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés entre 4 bras parallèles (ratio d'allocation 1 :1 :1 :1) pour recevoir en dose unique par voie orale :

- Groupe succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg : un comprimé de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg,
- Groupe succinate de sumatriptan 85 mg : un comprimé de succinate de sumatriptan 85 mg,
- Groupe naproxène sodique 500 mg : un comprimé de naproxène sodique 500 mg,

- Groupe placebo : un comprimé de placebo.

La randomisation était stratifiée selon les centres investigateurs.

**Etude MT400-301** : un total de 1736 patients ont été randomisés dont 1495 ayant reçu le traitement et **1470 patients correspondants à la population ITT modifiée d'analyse principale** (i.e. correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude, pour lesquels la douleur à l'inclusion était modérée ou sévère, et ayant au moins une évaluation de l'efficacité post-inclusion) parmi lesquels : 362 patients dans le groupe succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 362 patients dans le groupe sumatriptan 85 mg, 364 patients dans le groupe naproxène sodique 500 mg et 382 patients dans le groupe placebo.

**Etude MT400-302** : un total de 1677 patients ont été randomisés dont 1461 ayant reçu le traitement et **1441 patients correspondants à la population ITT modifiée d'analyse principale** (i.e. correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et pour lesquels la douleur à l'inclusion était modérée ou sévère, et ayant au moins une évaluation de l'efficacité post-inclusion) parmi lesquels : 364 patients dans le groupe succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 361 patients dans le groupe sumatriptan 85 mg, 356 patients dans le groupe naproxène sodique 500 mg et 360 patients dans le groupe placebo.

Les médicaments de secours étaient autorisés au plus tôt 2 heures après la prise du traitement à l'étude à l'exception des dérivés de l'ergot de seigle, agonistes sérotoninergiques ou AINS.

### Population de l'étude

**Etude MT400-301** : les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 4 groupes. Les patients étaient âgés en moyenne ( $\pm$  ET) de 40 ( $\pm$  11) ans et la grande majorité des patients (88 %) étaient de sexe féminin. Plus de 75 % des patients avaient rapporté des antécédents de migraines sans aura, 12 % des migraines avec aura et 12 % des migraines avec ou sans aura. Le délai moyen ( $\pm$  ET) depuis la première crise était d'environ 18 ( $\pm$  12) ans. Concernant les traitements antérieurs de la crise migraineuse, environ 31 % des patients avaient reçu du sumatriptan oral, 41 % des AINS et 12 % des narcotiques.

**Concernant la crise migraineuse traitée à l'inclusion**, l'intensité de la douleur de la crise était modérée pour 58 à 60 % des patients selon le groupe et sévère pour 40 à 42 % des patients. Il s'agissait d'une migraine avec aura dans 19 % à 26 % des cas selon le groupe. Le pourcentage de patients ayant des nausées était plus élevé dans le groupe succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg (56 %) par rapport aux autres groupes (48 % dans chacun des deux groupes sumatriptan 85 mg et naproxène sodique 500 mg et 49 % dans le groupe placebo).

**Etude MT400-302** : les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 4 groupes. Les patients étaient âgés en moyenne ( $\pm$  ET) de 40 ( $\pm$  11) ans et la grande majorité des patients (86 %) étaient de sexe féminin. Plus de 77 % des patients avaient rapporté des antécédents de migraines sans aura, 11 % des migraines avec aura et 12 % des migraines avec ou sans aura. Le délai moyen ( $\pm$  ET) depuis la première crise était d'environ 19 ( $\pm$  12) ans. Concernant les traitements antérieurs de la crise migraineuse, environ 31 % des patients avaient reçu du sumatriptan oral, 37 % des AINS et 11 % des narcotiques.

**Concernant la crise migraineuse traitée à l'inclusion**, l'intensité de la douleur de la crise était modérée pour 62 à 64 % des patients selon le groupe et sévère pour 36 à 38 % des patients. Il s'agissait d'une migraine avec aura dans 21 % à 24 % des cas selon le groupe. Le pourcentage de patients ayant des nausées était légèrement plus élevé dans les groupes succinate de sumatriptan 85



mg/naproxène sodique 500 mg (48 %), sumatriptan 85 mg (46 %) et naproxène sodique 500 mg (49 %) par rapport au groupe placebo (41 %).

## Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient les suivants :

- sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus placebo** : critères évalués à deux heures post-dose :
  - Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère)
  - Incidence de photophobie
  - Incidence de phonophobie
  - Incidence de nausées
- sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus principes actifs en monothérapie (sumatriptan et naproxène sodique)** :
  - Maintien du soulagement de la douleur à 24 heures<sup>14</sup>

La supériorité devait être démontrée sur l'ensemble des 6 critères de jugement principaux pour conclure à une efficacité de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg. Aucune méthode d'ajustement pour la multiplicité des tests n'était donc alors nécessaire.

Les comparaisons entre sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et placebo ou entre sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et les principes actifs en monothérapie ont été réalisées à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel (CMH) stratifié sur les centres investigateurs, au seuil de significativité bilatéral de 5%.

**Uniquement pour l'étude MT400-302** : Au regard du déséquilibre concernant la présence de nausées observées à l'inclusion dans l'étude MT400-301, l'analyse principale versus placebo a utilisé un modèle de régression logistique ajusté sur ce symptôme et le centre au lieu du test CMH. Cette analyse avait été pré-spécifiée dans le plan d'analyse de l'étude MT400-302 en cas d'absence de comparabilité ( $p < 0,15$ ) entre les groupes de traitements sur les symptômes à l'inclusion (douleur, nausées, photophobie et phonophobie).

Les 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha évalués soit *versus* placebo, soit *versus* sumatriptan, étaient analysés selon la séquence hiérarchique suivante :

- Absence de douleur à 2 heures (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus placebo**)
- Maintien du soulagement de la douleur à 24 heures :
  - sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus placebo**
  - sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus sumatriptan**
- Maintien de l'absence de symptômes à 24 heures (photophobie, phonophobie ou nausées) (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus sumatriptan**)
- Utilisation de médicaments de secours (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus sumatriptan**)
- Délai jusqu'à l'utilisation de médicaments de secours (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus sumatriptan**)

<sup>14</sup> défini par l'absence de douleur à deux heures et aucune survenue de douleur (légère, modérée ou sévère) ou d'utilisation de médicament de secours dans les 24 heures suivant l'administration

- Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère) à 4 heures (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus** sumatriptan)
- Absence de symptômes à 4 heures (photophobie, phonophobie ou nausées) (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus** sumatriptan)
- Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère) à 2 heures (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus** sumatriptan)
- Absence de symptômes à 2 heures (photophobie, phonophobie ou nausées) sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg **versus** sumatriptan)

A l'exception du délai jusqu'à l'utilisation des médicaments de secours (estimé par la méthode de Kaplan Meier avec comparaison entre les deux groupes par un test de log rank), les comparaisons entre sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et placebo ou entre sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et sumatriptan ont été réalisées à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel stratifié sur le centre investigateur, au seuil de significativité bilatéral de 5%.

Les analyses principales et secondaires ont été réalisées sur la population ITT modifiée correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude, pour lesquels la douleur à l'inclusion était modérée ou sévère, et ayant au moins une évaluation de l'efficacité post-inclusion. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward).

A noter concernant les principaux amendements au protocole :

- étude MT400-301 : un amendement en date du 22 juin 2024 (avant inclusion des patients) ayant conduit à l'augmentation de la taille d'échantillon de 1200 à 1400 patients

## Résultats sur les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

### Etude MT400-301 :

**L'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les trois premiers co-critères de jugement principaux suivants évalués à deux heures post-dose :**

- Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère) : pourcentage de patients de 57 % *versus* 29 % ( $p<0,001$ )
- Absence de photophobie : pourcentage de patients de 50 % *versus* 32 % ( $p<0,001$ )
- Absence de phonophobie : pourcentage de patients de 56 % *versus* 34 % ( $p<0,001$ )

**L'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a également démontré sa supériorité par rapport aux principes actifs en monothérapie sur le maintien du soulagement de la douleur à 24 heures<sup>14</sup> :**

- Versus sumatriptan : pourcentage de patients de 23 % *versus* 14 % ( $p<0,001$ )
- Versus naproxène sodique : pourcentage de patients de 23 % *versus* 10 % ( $p<0,001$ )

**Aucune différence significative n'a été en revanche mise en évidence entre l'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et le placebo en termes d'absence des nausées à deux heures post-dose : pourcentages de patients de 65 % *versus* 64 % (NS)**



La supériorité de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg n'ayant pas été démontrée sur l'ensemble des 6 co-critères de jugement principaux (absence de différence entre l'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et le placebo sur le co-critère de jugement principal d'absence des nausées à deux heures post-dose), l'efficacité de celle-ci n'a pas pu être démontrée. Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont par conséquent exploratoires et ne seront de fait pas décrits.

Etude MT400-302 :

L'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les quatre premiers co-critères de jugement principaux suivants évalués à deux heures post-dose :

- Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère) : pourcentages de patients de 65 % *versus* 28 % (p<0,001)
- Absence de photophobie : pourcentages de patients de 58 % *versus* 36 % (p<0,001)
- Absence de phonophobie : pourcentages de patients de 61 % *versus* 38 % (p<0,001)
- Absence de nausée<sup>15</sup> : pourcentages de patients de 71 % *versus* 65 % (p=0,007)

L'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a également démontré sa supériorité par rapport aux principes actifs en monothérapie sur le maintien du soulagement de la douleur à 24 heures<sup>14</sup> :

- Versus sumatriptan : pourcentages de patients de 25 % *versus* 16 % (p=0,009)
- Versus naproxene sodique : pourcentages de patients de 25 % *versus* 10 % (p<0,001)

La supériorité de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg ayant été démontrée sur l'ensemble des 6 co-critères de jugement principaux, l'efficacité de celle-ci a pu être démontrée. L'analyse s'est ainsi poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

L'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo ou au sumatriptan (selon les critères) sur l'ensemble des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. Tableau 1 et Tableau 2 ci-dessous).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés 1 et 2 (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg versus placebo) de l'étude MT400-302 (population mITT)

	Séquence hiérarchique	Groupe Sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg N=364	Placebo N= 360	Valeur de P
Absence de douleur à 2 heures, n (%)	Critère secondaire n°1	125 (34)	33 (9)	<0,001
Maintien du soulagement de la douleur à 24 heures, n (%)	Critère secondaire n°2	174 (48)	64 (18)	<0,001

<sup>15</sup>analyse ajustée selon les nausées à l'inclusion

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés 3 à 10 (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg versus sumatriptan) de l'étude MT400-302 (population mITT)

	Séquence hiérarchique	Groupe Sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg N=364	Groupe Sumatriptan N=361	Valeur de P
Maintien du soulagement de la douleur à 24 heures, n (%)	Critère secondaire n°3	174 (48)	127 (35)	<0,001
Maintien de l'absence de symptômes à 24 heures (photophobie, phonophobie ou nausées), n (%)	Critère secondaire n°4			
- Absence de photophobie, n (%)		168 (46)	126 (35)	0,002
- Absence de phonophobie, n (%)		180 (49)	129 (36)	<0,001
- Absence de nausée, n (%)		204 (56)	160 (44)	0,002
Utilisation de médicaments de secours, n (%)	Critère secondaire n°5	81 (22%)	115 (32%)	0,003
Délai jusqu'à l'utilisation de médicaments de secours	Critère secondaire n°6	Médiane non atteinte	Médiane non atteinte	0,002
Soulagement de la douleur à 4 heures, n (%)	Critère secondaire n°7	285 (78)	240 (66)	< 0,001
Absence de symptômes à 4 heures (photophobie, phonophobie ou nausées), n (%)	Critère secondaire n°8			
- Absence de photophobie, n (%)		271 (74)	221 (61)	< 0,001
- Absence de phonophobie, n (%)		274 (75)	226 (63)	< 0,001
- Absence de nausée, n (%)		295 (81)	257 (71)	0,002
Soulagement de la douleur à 2 heures, n (%)	Critère secondaire n°9	237 (65)	200 (55)	0,009
Absence de symptômes à 2 heures (photophobie, phonophobie ou nausées), n (%)	Critère secondaire n°10			
- Absence de photophobie, n (%)		211 (58)	173 (48)	0,007
- Absence de phonophobie, n (%)		223 (61)	180 (50)	0,002
- Absence de nausée, n (%)		260 (71)	238 (66)	0,141

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie à partir d'échelles spécifiques de celle-ci n'était prévue dans les études pré-citées dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Données de pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétique suivantes sont rapportées dans le RCP de NOMANESIT (succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg).

## « Absorption

**Les essais cliniques comparatifs d'interaction et de biodisponibilité avec l'association de sumatriptan et de naproxène ont démontré que le produit d'association, NOMANESIT, n'avait pas d'effet significatif sur la biodisponibilité totale du sumatriptan et du naproxène par rapport à l'administration des principes actifs en tant que composants uniques.** Dans un essai croisé sur 16 sujets, la pharmacocinétique des deux composants administrés sous forme de sumatriptan/naproxène était similaire pendant une crise de migraine et pendant une période sans migraine.

Le succinate de sumatriptan, administré sous forme de NOMANESIT, a une concentration maximale moyenne (C<sub>max</sub>) d'environ 1,5 µg/ml. 40 ng/ml lorsqu'il est administré pendant la migraine. Le T<sub>max</sub> médian du succinate de sumatriptan, lorsqu'il est administré sous forme de NOMANESIT, était de 1,5 heure (intervalle : 0,5 à 4 heures).

Le naproxène n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du sumatriptan après l'administration de NOMANESIT. L'exposition (AUC) au sumatriptan après l'administration de NOMANESIT est proportionnelle à la dose de sumatriptan. **La C<sub>max</sub> est 17 % plus élevée que celle du sumatriptan 85 mg administré seul chez des volontaires sains.**

La C<sub>max</sub> du sumatriptan est multipliée par 1,6 et l'AUC augmente proportionnellement à la dose après deux doses prises à 2 heures d'intervalle par rapport à une dose unique de NOMANESIT.

La biodisponibilité du succinate de sumatriptan est d'environ 14 %, principalement en raison du métabolisme présystémique (premier passage) et en partie en raison d'une absorption incomplète.

## Naproxène

Après l'administration de NOMANESIT, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de naproxène est retardé et la C<sub>max</sub> est inférieure de 25 % par rapport au naproxène administré seul chez des volontaires sains. **Le naproxène sodique, administré sous forme de NOMANESIT, a une C<sub>max</sub> d'env. 50 µg/ml et un T<sub>max</sub> médian de 6 heures** (intervalle : 3 à 16 heures) pendant la migraine, **soit environ 3 à 5,5 heures plus tard que l'administration d'une dose unique de naproxène selon la documentation.** Ceci est probablement dû à un retard de vidange gastrique induit par le sumatriptan.

L'exposition (AUC) du naproxène après l'administration de NOMANESIT est proportionnelle à la dose de naproxène.

La C<sub>max</sub> du naproxène est multipliée par 1,5 et l'AUC par 1,6 après deux doses prises à 2 heures d'intervalle, par rapport à une dose unique de NOMANESIT.

Le naproxène sodique est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité in vivo de 95 % ».

## 3.4 Profil de tolérance

### 3.4.1 Données issues des études cliniques

#### 3.4.1.1 Etudes MT400-301 et MT400-302

**Etude MT400-301** : pour rappel, la population de tolérance comprenait un total de 1495 patients ayant reçu une dose unique de traitement dont 367 patients dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 370 patients dans le groupe sumatriptan, 371 patients dans le groupe naproxène sodique et 387 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) était de 26 % dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 28 % dans le groupe sumatriptan, 14 % dans le groupe naproxène sodique et 10 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : somnolence (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg : 4 %, sumatriptan : 3 %, naproxène sodique : 2 % et placebo : 2 %), vertiges (respectivement 3 % ; 2 % ; 1 % et 2 %) et nausée (respectivement 4 %, 3 %, 1 % et 1 %).

Un total de 3 EI graves considérés non liés au traitement ont été rapportés dont :

- un EI émergent sous traitement de grossesse ectopique dans le groupe sumatriptan ;
- deux EI non émergents sous traitement : un EI de fracture de la cheville rapporté dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et un EI de cancer pulmonaire rapporté dans le groupe naproxène sodique

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

**Etude MT400-302** : pour rappel, la population de tolérance comprenait un total de 1461 patients ayant reçu une dose unique de traitement dont 370 patients dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 365 patients dans le groupe sumatriptan, 361 patients dans le groupe naproxène sodique et 365 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI était de 27 % dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg, 24 % dans le groupe sumatriptan, 13 % dans le groupe naproxène sodique et 12 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : vertiges (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg : 5 %, sumatriptan : 2 %, naproxène sodique : 2 % et placebo : 3%), paresthésie (respectivement 3 % ; 3 % ; 1 % et 0,3 %), somnolence (respectivement 3 %, 2 %, 2 % et 2 %) et nausée (respectivement 3 %, 3 %, 1 % et 2 %).

Un total de 5 EI graves ont été rapportés dont :

- un EI émergent sous traitement de palpitations cardiaques rapportées dans le groupe sumatriptan et considérées possiblement liées au traitement,
- quatre EI non émergents sous traitement :
  - 3 EI rapportés (infection virale et insuffisance rénale, déshydratation) chez un patient du groupe naproxène sodique et tous considérés non liés au traitement
  - 1 EI de blessure par balle ayant conduit au décès et rapporté dans le groupe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg.

### 3.4.1.2 Etude MT400-303

L'objectif principal de l'étude de phase III MT400-303 (NCT00442221) descriptive, non comparative, en ouvert, multicentrique était d'évaluer la tolérance **à 12 mois** de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène 500 mg *per os* dans le traitement des crises migraineuses modérées à sévères de l'adulte.

L'étude a été réalisée aux Etats-Unis et a débuté le 14 mai 2004 (1er patient inclus) avec une analyse principale le 18 août 2005.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 18 à 65 ans lors de la visite de sélection
- Patients ayant eu une première migraine avant l'âge de 50 ans
- Patients ayant des antécédents de migraine avec ou sans aura depuis au moins 6 mois selon les critères IHS

- Fréquence mensuelle moyenne de la migraine allant de 2 à 8 crises de migraine, modérées à sévères au cours des six mois précédant
- **pour les patientes de sexe féminin** : éligibilité uniquement si elles n'allaitaient pas et si elle remplissaient l'une des conditions suivantes :
  - chirurgicalement stériles (par hystérectomie ou ligature bilatérale des trompes),
  - post-ménopausées
  - femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode de contraception acceptable et présenter un test de grossesse urinaire ou sanguin négatif.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Antécédents, signes ou symptômes d'ischémie cardiaque, d'ischémie vasculaire cérébrale ou de syndromes vasculaires périphériques ou d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
- Antécédents d'arythmie cardiaque requérant des médicaments ou antécédents d'anomalie cliniquement significative de l'électrocardiogramme (ECG) qui, selon l'investigateur, contre-indiquaient la participation à l'étude.
- Antécédents de maladie vasculaire cérébrale, notamment accident vasculaire cérébral et/ou accident ischémique transitoire.
- Selon l'avis de l'investigateur, maladie cardiovasculaire non connue au regard des antécédents ou de la présence de facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, fumeur, obésité, diabète, famille forte antécédents de maladie coronarienne, femme ménopausée (chirurgie ou physiologique) ou homme de plus de 40 ans).
- Signes ou antécédents de syndrome abdominal ischémique, maladie cardiovasculaire périphérique ou syndrome de Raynaud.
- Hypertension non contrôlée lors de la visite de sélection (pression systolique en position assise > 160 mmHg ou pression diastolique >95 mmHg).
- Antécédents d'épilepsie ou d'affection associée à une diminution du seuil épileptogène
- Antécédents de migraine basilaire ou hémiplégique.
- Antécédents d'insuffisance hépatique ou rénale qui, selon l'investigateur, contre-indiquaient la participation à cette étude ; ou toute valeur biologique anormale d'importance clinique pour cette étude.
- Antécédents de maux de tête non migraineux (c'est-à-dire de type tension, sinus, etc.) au moins 15 jours/mois sur chacun des trois mois précédant la visite de sélection.
- > 8 crises de migraine/mois au cours de l'un des deux mois précédant la visite de sélection.
- Patientes enceintes (ou essayant de le devenir) ou allaitantes.
- En termes de traitements médicamenteux :
  - Patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) dans les deux semaines précédant l'inclusion, ou traitement par un IMAO devant être débuté dans les deux semaines suivant le traitement.
  - Patients traités par un anticoagulant (par exemple, warfarine) ou un AINS (sauf doses d'aspirine  $\leq$  325 mg par jour, utilisées pour la prophylaxie cardiovasculaire) de manière régulière
  - Patients traités ou ayant été traités au cours des trois mois précédents par un traitement antimigraineux prophylactique contenant de l'ergotamine, un dérivé de l'ergot de seigle (dihydroergotamine) ou du méthysergide.
  - Patients traités ou ayant été traités au cours des quatre semaines précédant par des préparations de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
  - Antécédents récents (au cours des trois derniers mois) suggérant un abus ou dépendance à l'alcool ou aux drogues, y compris la surconsommation (abus) d'ergotamines et/ou des

stupéfiants pour traiter les migraines. L'abus d'ergotamine était défini par une prise quotidienne pendant 14 jours consécutifs ou consommation intermittente dépassant 10 mg par semaine lors de deux semaines.

Les patients devaient prendre un comprimé de succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg en cas de survenue d'une crise migraineuse d'intensité modérée à sévère lors de la période de traitement de 12 mois. En cas de soulagement insuffisant de la crise migraineuse dans les 2 heures suivant la première dose, un deuxième comprimé pouvait être pris par le patient.

Un médicament de secours additionnel était autorisé après au moins 2 heures suivant la dernière administration du traitement de l'étude et en cas de soulagement insuffisant de la crise migraineuse après la prise d'une ou deux doses de succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg.

Un total de 600 patients ont été inclus dont **565 (94 %) ayant reçu au moins une dose de traitement correspondant à la population de tolérance**. Parmi ceux-ci, 414/565 (73 %) ont complété 6 mois de traitement et traité au moins 12 crises de migraine et 362/565 patients (64 %) ont complété 12 mois de traitement et traité au moins 24 crises de migraine. Le pourcentage d'arrêts d'étude était de 35 % (196/565) avec comme principales raisons : la tolérance (8 %), le retrait du consentement (8 %), le nombre de crises par mois < 2 (6 %) et le patient ne s'étant pas présenté et ayant indiqué ne plus souhaiter participer (6 %).

En termes de caractéristiques de la population de tolérance, les patients étaient âgés en moyenne ( $\pm$  ET) de 42 ( $\pm$  11) ans et la majorité étaient de sexe féminin (86 %). Environ 74 % des patients ont rapporté des antécédents de migraines sans aura, 11% des migraines avec aura et 16 % des migraines avec ou sans aura. Le délai moyen depuis la première migraine était d'environ 20,5 ( $\pm$  12,2) ans. Concernant les traitements antérieurs de la crise migraineuse, 51 % des patients avaient eu recours au sumatriptan oral, 44 % aux AINS et 12 % aux narcotiques.

Dans la population de tolérance, au cours de la période de suivi, un total de 24 485 crises migraineuses ont été traitées avec une (70%) ou deux (30%) prises de succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg. Le nombre moyen de crises par mois était de 4 ( $\pm$  2,4) avec en moyenne 7,7 ( $\pm$  4,0) jours entre les crises. Dans la population des patients ayant complété 6 mois de traitement (n=414), le nombre moyen de crises par mois était de 5 ( $\pm$  2,2) avec en moyenne 7,0 ( $\pm$  3,0) jours entre les crises. Dans la population des patients ayant complété 12 mois de traitement, (n=362) le nombre moyen de crises par mois était de 5 ( $\pm$  2,1) avec en moyenne 7,1 ( $\pm$  3,0) jours entre les crises.

Au cours de la période de suivi, 374/565 patients (66,2 %) ont rapporté au moins un EI avec comme principaux EI rapportés ( $\geq$  20 patients) : rhinopharyngite (8,8 %), sinusite (8,1 %), nausées (7,8 %), dyspepsie (5,1 %), vertiges (4,6 %), infection respiratoire haute (4,4 %), myalgie (3,7 %), grippe (3,5 %), douleur abdominale haute (3,5%), douleur pharyngo-laryngée (3,5%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves (EIG) a été 2,5 % avec comme EIG rapportés chez plus de 1 patient : une infection rénale (2 patients, 0,4%) et un syndrome coronarien aigu (2 patients, 0,4%). Un EI de syndrome coronarien a été considéré possiblement lié au traitement tandis que les autres EIG ont été considérés comme non liés au traitement.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude a été de 7 % et deux patients ont interrompu l'étude suite à une grossesse.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.



### 3.4.2 Données issues du RCP

« Étant donné que NOMANESIT contient à la fois du succinate de sumatriptan et du naproxène sodique, le même schéma d'effets indésirables rapportés pour ces composants individuels peut se produire avec le produit combiné.

Des événements cardiaques graves, dont certains ont été fatals, sont survenus suite à la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, tels que le sumatriptan. Ces événements sont très rares et la plupart ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne. Les événements rapportés ont inclus un vasospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Les effets indésirables les plus fréquents des AINS, tels que le naproxène, sont d'ordre gastro-intestinal, l'ulcère gastroduodénal, avec ou sans hémorragie, étant le plus grave d'entre eux. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes avec l'association sumatriptan/naproxène dans les essais cliniques (incidence  $\geq 2\%$ ) étaient : vertiges, somnolence, paresthésie, nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne thoracique. Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été identifié au cours du traitement par sumatriptan/naproxène par rapport au profil de sécurité établi pour les substances individuelles.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

\*) La formation d'œdèmes, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été signalées en association avec un traitement par AINS.

Les informations provenant d'études cliniques ainsi que les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du naproxène, en particulier à fortes doses et à long terme, peut être associée à un risque légèrement accru de thrombose dans les artères (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

\*\*) Tractus gastro-intestinal : les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au tractus gastro-intestinal. Des ulcères, des perforations et des hémorragies gastro-intestinales peuvent apparaître. Ces effets peuvent parfois mettre la vie en danger, en particulier chez les personnes âgées. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, douleurs abdominales, melæna, hématomène, stomatite ulcéreuse et exacerbation de la colite ou de la maladie de Crohn ont été signalés après la prise de naproxène. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. »

### 3.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) v1.1 du 03/01/2022

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Aucun

## 3.5 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.



### 3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.7 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ **Dans d'autres indications**

Sans objet.

## 4. Discussion

**Au total, NOMANESIT (succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) a démontré sa supériorité dans une seule des deux études randomisées, en double aveugle (MT400-302) évaluant une dose unique chez 1441 patients atteints de crises de migraine modérées à sévères :**

- **Versus placebo** : sur les quatre co-critères de jugement principaux suivants évalués à deux heures post-dose :
  - Soulagement de la douleur (absence ou douleur légère) : pourcentages de patients de 65 % versus 28 % ( $p<0,001$ )
  - Absence de photophobie : pourcentages de patients de 58 % versus 36 % ( $p<0,001$ )
  - Absence de phonophobie : pourcentages de patients de 61 % versus 38 % ( $p<0,001$ )
  - Absence de nausée : pourcentages de patients de 71 % versus 65 % ( $p=0,007$ )
- **Versus principes actifs en monothérapie** sur le maintien du soulagement de la douleur à 24 heures :
  - Versus sumatriptan : pourcentages de patients de 25 % versus 16 % ( $p=0,009$ )
  - Versus naproxène sodique : pourcentages de patients de 25 % versus 10 % ( $p<0,001$ )

**La supériorité de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg ayant été démontrée sur l'ensemble des 6 co-critères de jugement principaux, l'efficacité de celle-ci a pu être démontrée. L'analyse s'est ainsi poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés et l'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo ou au sumatriptan (selon les critères) sur l'ensemble des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés.**

**Concernant la seconde étude (MT-400-301) de méthodologie similaires à celle précitée (MT-400-301) conduite chez 1470 patients, la supériorité de l'association fixe sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg n'ayant pas été démontrée sur l'ensemble des 6 co-critères de jugement principaux (absence de différence entre l'association succinate de sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg et le placebo sur le co-critère de jugement principal d'absence des nausées à deux heures post-dose), l'efficacité de celle-ci n'a pas pu être démontrée.**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes avec l'association sumatriptan/naproxène dans les essais cliniques (incidence  $\geq 2\%$ ) étaient : vertiges, somnolence, paresthésie, nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne thoracique. Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été identifié au cours du traitement par sumatriptan/naproxène par rapport au profil de sécurité établi pour les principes actifs en monothérapie.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la supériorité de l'association sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg démontrée versus placebo et versus principes actifs en monothérapie uniquement au cours d'une seule des deux études ; il est à noter que la comparaison versus naproxène sodique a été faite uniquement sur un seul co-critère de jugement principal sur les 16 critères principaux et secondaires définis, les autres étant tous évalués versus placebo ou versus succinate de sumatriptan,
- l'absence de précision sur le nombre moyen de crises mensuelles à l'inclusion au cours des deux études, les patients ayant à une fréquence mensuelle moyenne allant de 2 à 6 crises de migraine modérées à sévères au cours des trois mois précédents,
- l'absence de précision sur l'échec ou non à un traitement antérieur reçu au cours des études ; il est à noter que seuls 31 % des patients avaient reçu du sumatriptan oral et 37 % à 41 % des AINS, là où l'AMM restreint l'utilisation de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) après un traitement insuffisant,
- les données d'efficacité reposant uniquement sur une évaluation sur une dose unique,
- l'absence d'évaluation de la qualité de vie, pourtant sévèrement impactée dans cette maladie,
- l'analyse principale portant sur une population sélectionnée mITT pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement,
- les incertitudes en termes de transposabilité des données au regard de la pratique clinique, les études ayant été réalisées aux Etats-Unis,
- les données de tolérance concernant cette association fixe disponibles à un suivi limité (étude non comparative à 12 mois)

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de NOMANESIT ((sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) sur la morbidité.**

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

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

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'une dose unique de l'association NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) démontrée versus placebo et versus principes actifs en monothérapie uniquement au cours d'une seule des deux études chez des patients ayant une fréquence mensuelle moyenne allant de 2 à 6 crises de migraine modérées à sévères au cours des trois mois précédents (sans précision du nombre moyen de crises mensuelles),
- du pourcentage de patients ayant préalablement reçu un traitement par sumatriptan oral (31 %) au cours des études concernées, sans précision sur l'échec ou non à ce traitement antérieur reçu,
- des recommandations<sup>8,9</sup> établies depuis plusieurs années d'associer simultanément un triptan et un AINS dans la stratégie d'optimisation du traitement des crises en cas d'inefficacité du triptan,

la Commission considère que l'association fixe NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) constitue une option thérapeutique de seconde intention dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.

NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'a pas sa place dans les autres situations de l'AMM.

**La Commission souligne la nécessité de respecter les contre-indications inhérentes à cette association fixe de sumatriptan et naproxène et en particulier celles relatives aux effets indésirables cardio- et cérébro-vasculaires, communs à ces deux molécules (cf. RCP). A noter que les critères de non inclusion étaient très nombreux dans les études cliniques (cf. rubrique 3.2.1) et doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.** Il est rappelé que cette association est notamment contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension non contrôlée, souffrant d'insuffisance cardiaque grave, ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, de spasme coronarien, de maladie vasculaire périphérique ou de symptômes ou signes compatibles avec une cardiopathie ischémique, ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

**Par ailleurs, il est rappelé que la dose recommandée est d'une prise de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène 85 mg/500 mg).** Si le patient n'est pas soulagé après la prise du premier comprimé de sumatriptan/naproxène, un second comprimé ne doit pas être pris au cours de la même crise. En revanche, si le patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, **un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au moins deux heures entre les deux prises et dans la limite de 2 comprimés par période de 24 heures** correspondant à une dose maximale de 170 mg de sumatriptan et 1000 mg de naproxène. **La Commission souligne que cette dose maximale journalière de naproxène correspond à la dose maximale préconisée par les recommandations SFMEC 2021 en traitement aigu de la migraine**

ainsi qu'à la dose maximale d'usage à court terme dans d'autres indications AMM rhumatologiques ou stomatologiques ; cette dose maximale journalière ne doit par conséquent pas être dépassée.

Cette recommandation est également appuyée par le fait que les études réalisées avec NOMANESIT (sumatriptan/naproxène 85 mg/500 mg) ont majoritairement évalué l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène) pour la totalité des patients dans les études pivotales MT400-301 et MT400-302 (la seconde prise d'un comprimé n'ayant pas été autorisée dans ces études) et pour 70 % des patients de l'étude de suivi de tolérance MT400-303 à 12 mois (seuls 30 % des patients ont reçu 2 doses successives dans le cadre de leurs crises).

Les patients traités à long terme avec des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière afin de détecter les effets indésirables. **La tolérance du traitement d'une moyenne de plus de 5 migraines sur une période de 30 jours n'a pas été établie.**

**Enfin, les contre-indications relatives à l'usage chez la femme enceinte doivent être respectées avec :**

- la non-utilisation de NOMANESIT (sumatriptan/naproxène) pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, à la dose la plus faible et la durée la plus courte possibles avec surveillance nécessaire (cf. rubrique 4.6. du RCP)
- et la contre-indication absolue pendant le troisième trimestre.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
  - important dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses, sous réserve du respect des contre-indications et mises en gardes particulières d'emploi,
  - non établi dans les autres situations de l'AMM.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique de seconde intention au regard des thérapies disponibles dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses. NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'a en revanche pas sa place dans les autres situations de l'AMM.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la prise séparée des composants de l'association.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) est :**

- **important uniquement dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis :**

- **favorable à l'inscription de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) 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 aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses,**
- **défavorable à l'inscription de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.**

## → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'une dose unique de l'association NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) démontrée versus placebo et versus principes actifs en monothérapie uniquement au cours d'une seule des deux études chez des patients ayant une fréquence mensuelle moyenne allant de 2 à 6 crises de migraine modérées à sévères au cours des trois mois précédents (sans précision du nombre moyen de crises mensuelles),
- du pourcentage de patients ayant préalablement reçu un traitement par sumatriptan oral (31 %) au cours des études concernées, sans précision sur l'échec ou non à ce traitement antérieur reçu,

- des recommandations établies depuis plusieurs années d'associer simultanément un triptan et un AINS dans la stratégie d'optimisation du traitement des crises en cas d'inefficacité du triptan,
- du profil de tolérance rapporté à court terme pour cette association fixe (maximum 12 mois), majoritairement avec une dose unique (70 % des patients *versus* 30 % ayant reçu deux doses consécutives) ayant été similaire au profil de tolérance établi pour les principes actifs respectifs en monothérapie,

**la Commission considère que NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.**

## 5.5 Population cible

La population-cible de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) correspond aux patients adultes ayant des crises de migraine avec ou sans aura et pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.

Une étude récente rétrospective réalisée sur la base EGB<sup>16</sup> (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 1,7 %, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française<sup>17</sup>.

Selon cette même étude, parmi ces patients, le pourcentage de patients atteints utilisant un triptan était de 92,5 %. Environ 30 à 40 % des personnes atteints de migraine ont une efficacité et/ou une tolérance insuffisante ou contre-indication aux triptans<sup>18</sup> soit un total de 254 202 à 338 935 patients.

**La population-cible de NOMANESIT (sumatriptan 85 mg/naproxène sodique 500 mg) ne peut être évaluée avec précision en l'absence de données suffisantes permettant d'estimer le pourcentage de patients présentant des crises de migraine avec ou sans aura pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses. Au maximum, celle-ci peut être estimée à 338 935 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

<sup>16</sup> Donnet A, Emery C., Aly S et al. Migraine burden and costs in France : a nationwide claims database analysis of triptan users. J Med Econ. 2019 ; 22 :616-24

<sup>17</sup> Avis HAS – Réévaluation AJOVY. Site HAS. (accédé le 03/10/2022).

<sup>18</sup> Ducros A, De Gaalon S., Ross 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 :734-75

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.