

SUVEXX^{MC}

Migraine

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Suvexx

Dénomination commune : Sumatriptan (succinate de)/naproxène sodique

Fabricant : Aralez

Forme : Comprimé

Teneur : 85 – 500 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Suvexx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement aigu de la migraine, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Suvexx^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé 85 mg de sumatriptan et 500 mg de naproxène sodique. Le sumatriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} (triptan), qui entraîne notamment une constriction des vaisseaux crâniens et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires. Le naproxène sodique est un analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui inhibe la production des prostaglandines. Cette association est indiquée pour « le traitement ponctuel des crises migraineuses, avec ou sans aura, chez l'adulte ». La dose recommandée est d'un comprimé au début de la douleur migraineuse, avec une posologie maximale de 2 comprimés au total par période de 24 heures, pris à au moins 2 heures d'intervalle. Il s'agit de la première évaluation de Suvexx^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'International Headache Society (IHS) en 2018 (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures, et qui s'accompagne notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Une migraine avec aura est une migraine précédée ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

accompagnée de certains symptômes transitoires et d'apparition graduelle, dont des troubles visuels, sensoriels, moteurs ou de langage. Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population rapporte avoir reçu un diagnostic de migraine au courant de l'année, tandis qu'au Québec, cette proportion serait plutôt de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). Finalement, les femmes et les adultes entre 30 et 49 ans sont le plus souvent touchés par cette maladie.

De nombreux médicaments inscrits sur les listes de médicaments peuvent être utilisés afin de traiter ponctuellement les crises aiguës de migraine, notamment des analgésiques simples comme un AINS et l'acétaminophène (Tylenol^{MC} et versions génériques), de même que des médicaments appartenant à la classe des triptans. Parmi les AINS, l'ibuprofène (Advil^{MC} et versions génériques) et le naproxène (Naprosyn^{MC} et versions génériques) figurent parmi les plus fréquemment utilisés dans le traitement de la migraine. Plusieurs études ont démontré que les AINS sont plus efficaces qu'un placebo pour le traitement aigu de la migraine, mais il y a peu de données comparant les AINS entre eux (Mayans 2018). Plusieurs AINS sont inscrits sur les listes sans restriction, dont le naproxène, mais le naproxène sous forme sodique (Anaprox^{MC} et versions génériques) n'a pas été évalué par l'INESSS et n'est pas inscrit. Malgré des différences possibles en ce qui concerne la biodisponibilité des deux formulations de naproxène, ces différences ne se traduiraient pas en bénéfices cliniques; les cliniciens considèrent donc que le naproxène et le naproxène sodique ont une efficacité comparable. Plusieurs triptans sont actuellement inscrits sur les listes, soit le naratriptan (Amerge^{MC} et versions génériques), l'almotriptan (Axert^{MC} et versions génériques), le sumatriptan (Imitrex^{MC} et versions génériques), le rizatriptan (Maxalt^{MC} et versions génériques), l'eletriptan (Relpax^{MC} et versions génériques) et le zolmitriptan (Zomig^{MC} et versions génériques). Il y a peu de données comparatives entre les triptans, et la réponse thérapeutique ainsi que la tolérance au traitement varient d'un patient à un autre (Worthington 2013). Globalement, il est estimé que les triptans procurent un soulagement chez environ les deux tiers des patients (Worthington 2013). Le sumatriptan est le triptan qui a été le plus étudié et il est le seul à être offert sous forme d'injection sous-cutanée (Cooper 2020). Par ailleurs, bien que le sumatriptan soit disponible en comprimé de 50 et 100 mg, c'est la dose de 100 mg qui est considérée comme étant la plus efficace (Derry 2014) et, donc, la plus fréquemment utilisée.

Une approche thérapeutique stratifiée est généralement préconisée par les sociétés savantes. Ainsi, les crises de migraine d'intensité légère à modérée sont préférablement traitées par un analgésique simple, alors que les crises d'intensité modérée à grave sont préférablement traitées par des triptans, qui sont des médicaments spécifiques à la migraine. Les lignes directrices canadiennes (Worthington 2013) recommandent l'association d'un AINS avec un triptan, notamment pour les patients souffrant de crises de migraine aiguës, avec ou sans aura, chez qui la réponse à un triptan ou à un AINS, utilisés en monothérapie, est inadéquate dans la plupart des crises.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et fréquent et serait l'une des principales causes d'invalidité mondiale. Plusieurs médicaments pour le traitement ponctuel d'une crise de migraine aiguë sont disponibles, mais leur efficacité et leur durée d'action sont limitées chez certains patients, ce qui peut entraîner une réponse thérapeutique sous-optimale. Un soulagement partiel de la douleur ou une récurrence de la crise de migraine peut mener vers une surconsommation de médicaments et causer, dans certains cas, une céphalée médicamenteuse. De plus, certains patients dont la migraine est accompagnée de nausées ou vomissements nécessitent une voie d'administration qui facilite

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'absorption du médicament. Ainsi, malgré le nombre élevé d'options, des médicaments efficaces et bien tolérés sont toujours souhaitables pour les patients réfractaires ou intolérants aux traitements usuels.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude de Brandes (2007) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, des données d'innocuité à long terme (Winner 2007), des données comparatives (Landy 2013, Law 2016) et pharmacocinétiques (Haberer 2010) ont également été considérées.

Plusieurs études n'ont pas été retenues, car elles évaluent l'efficacité de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (Lipton 2009, Mannix 2009, Mathew 2009, Silberstein 2008) ou son effet sur la qualité de vie des patients (Cady 2011, Landy 2007, Taylor 2007, Smith 2007) comparativement à un placebo seulement, ce qui est peu pertinent.

Étude pivot

L'étude de Brandes (2007) regroupe deux essais de phase III à devis identiques, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée maximale de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique à celles du naproxène sodique, du sumatriptan ou d'un placebo sur un total de 3 413 sujets souffrant de migraine, selon les critères diagnostics établis par l'IHS en 2004. Pour être admissibles, les patients devaient avoir deux à six épisodes de migraine par mois d'intensité modérée à grave, avec ou sans aura. Les patients ayant eu recours à un triptan ou à un AINS avant l'étude étaient admissibles. De plus, l'utilisation d'un traitement de secours, à l'exclusion, notamment, des triptans et des AINS, était permise deux heures après la prise du médicament à l'étude, à certaines conditions. Les sujets ayant notamment des antécédents cardiovasculaires étaient exclus. Les sujets ont été répartis pour recevoir une dose de placebo, de naproxène sodique 500 mg, de sumatriptan 85 mg ou de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique 85 – 500 mg, tous administrés par voie orale après une crise de migraine d'intensité modérée à grave.

Il y a six paramètres d'évaluation principaux. Les quatre premiers portent sur le soulagement de la douleur, défini par l'absence de douleur ou la présence d'une douleur légère, l'absence de photophobie, de phonophobie et de nausée, deux heures après la prise; seul le placebo est retenu comme comparateur. Les deux autres paramètres portent sur le maintien complet de l'analgésie (absence de la douleur) sur une durée de 2 à 24 heures après la prise du médicament à l'étude, et ce, sans utilisation de traitement de secours; le naproxène sodique et le sumatriptan en monothérapie sont retenus comme comparateurs. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principaux résultats d'efficacité de la publication de Brandes (2007)

Paramètre d'évaluation ^a	Sumatriptan/ Naproxène sodique ^b (Étude 1 : n = 364) (Étude 2 : n = 362)	Sumatriptan 85 mg (Étude 1 : n = 361) (Étude 2 : n = 362)	Naproxène sodique 550 mg (Étude 1 : n = 356) (Étude 2 : n = 364)	Placebo (Étude 1 : n = 360) (Étude 2 : n = 382)
Soulagement de la douleur 2 h après la prise du médicament ^c				
Étude 1	65 % ^d	55 % ^e	44 %	28 %
Étude 2	57 % ^d	50 % ^e	43 %	29 %
Soulagement complet et maintenu de la douleur ^f				
Étude 1	25 % ^d	16 % ^g	10 % ^h	8 %
Étude 2	23 % ^d	14 % ^g	10 % ^h	7 %

h : Heures

a Résultats exprimés en proportion de sujets.

b L'association fixe comprend du sumatriptan à la dose de 85 mg et du naproxène sodique à la dose de 500 mg.

c Un soulagement de la douleur est défini par une douleur modérée (2) ou grave (3) avant le traitement, passée à une intensité légère (1) ou à l'absence de douleur (0), sans prise de médicament de secours.

d $p < 0,001$ par rapport au placebo.

e $p = 0,009$ et $p = 0,03$ pour l'étude 1 et 2, respectivement, par rapport au sumatriptan/naproxène sodique.

f Soulagement complet de la douleur sur une durée de 2 à 24 heures après la prise du médicament, et ce, sans utilisation de traitement de secours. Un soulagement complet de la douleur est défini par une douleur modérée (2) ou grave (3) avant le traitement, passée à l'absence de douleur (0).

g $p = 0,009$ et $p < 0,001$ par rapport au sumatriptan/naproxène sodique, pour l'étude 1 et 2, respectivement.

h $p < 0,001$ par rapport au sumatriptan/naproxène sodique.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la publication sont les suivants :

- Les résultats sont appuyés par un devis méthodologique de qualité acceptable.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 40 ans en moyenne, 87 % sont de sexe féminin et 61 % ont des migraines d'intensité modérée, c'est-à-dire classifiées 2 sur une échelle de 4 points allant de 0 à 3, 0 étant l'absence de douleur et 3 une douleur grave. Il y a 78 % des personnes admises qui ont eu recours à un triptan et 39 % à un AINS. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel. Toutefois, on ignore la réponse thérapeutique obtenue, ainsi que les combinaisons de traitements utilisées, ce qui est déploré.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est peu pertinent. Une comparaison avec une association libre de triptan et d'un AINS (plutôt que la comparaison avec le sumatriptan et le naproxène sodique seul) aurait permis de mieux positionner l'association fixe dans l'arsenal thérapeutique de la migraine. Mentionnons par ailleurs que les teneurs étudiées de 85 mg de sumatriptan et de 500 mg de naproxène sodique ne sont pas commercialisées au Canada; ces produits sont respectivement commercialisés aux teneurs de 100 mg et de 550 mg.
- Les deux essais rapportés dans la publication évaluent seulement une dose unique de traitement, ce qui est déploré. Les crises migraineuses étant un problème de santé récurrent, l'évaluation de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'efficacité et de l'innocuité à plus long terme, après l'administration de doses répétées, aurait été souhaitable.

- Le fait que les patients avaient comme consigne d'attendre que la migraine soit d'une intensité modérée à grave avant de la traiter diffère de la pratique clinique, ce qui porte atteinte à la validité externe. En effet, en pratique, le patient est avisé de prendre son traitement dès le début de la crise, c'est-à-dire avant que la douleur soit forte.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents. Toutefois, les plus récentes recommandations de l'International Headache Society (Diener 2019) préconisent d'utiliser comme paramètre d'évaluation principal le soulagement complet (absence de la douleur) deux heures après l'administration du traitement, plutôt que le soulagement de la douleur (absence de la douleur ou présence d'une douleur légère). De plus, un coparamètre principal suggéré concerne l'absence d'un ensemble de symptômes liés à la migraine (photophobie, phonophobie, nausée et vomissements) deux heures après l'administration du traitement, au lieu de les analyser séparément comme dans la présente étude.

Les résultats obtenus dans les études montrent qu'une proportion plus élevée de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu un maintien du soulagement complet de la douleur jusqu'à 24 heures après l'administration du traitement, comparativement aux patients du groupe naproxène et du groupe sumatriptan. Bien que cette proportion soit statistiquement significative, l'ampleur de la différence entre l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique et le sumatriptan, soit 9 %, est jugée modeste et non cliniquement significative. De façon similaire, bien qu'exploratoire, une proportion plus importante de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu un soulagement complet de la douleur deux heures après l'administration du traitement, comparativement à ceux ayant reçu le sumatriptan, mais l'ampleur de la différence (7 à 9 %) est également modeste. Finalement, un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu l'absence de photophobie et phonophobie deux heures après l'administration du traitement, dans les deux études, comparativement au placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu l'absence de nausée, comparativement au placebo dans l'étude 1 seulement, ce qui limite l'interprétation des paramètres principaux de l'étude 2. Les experts soulignent que les résultats d'efficacité de l'association sumatriptan/naproxène sodique contre placebo sont considérés comme peu informatifs.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de l'association sumatriptan/naproxène sodique sont, notamment, les étourdissements, la paresthésie, la somnolence et la nausée. La fréquence de survenue des effets indésirables est similaire entre le groupe de patients ayant reçu l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (27 et 26 %, étude 1 et 2 respectivement) et le sumatriptan (24 et 28 %, étude 1 et 2 respectivement). Il importe de rappeler que cette étude porte sur une dose unique et que les patients avec des comorbidités cardiovasculaires étaient exclus; par conséquent, l'incidence des effets indésirables en contexte de vie réelle pourrait différer.

Innocuité à long terme

L'étude de Winner (2007) est une étude de phase III, multicentrique, à devis ouvert et non comparative, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de l'association fixe de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sumatriptan/naproxène sodique (85 – 500 mg) chez des sujets ayant des crises de migraine d'intensité modérée à grave. Cette étude a été réalisée sur 600 adultes âgés de 18 à 65 ans qui ont 2 à 8 épisodes de migraine par mois. Plusieurs critères d'exclusion figuraient au protocole de l'étude, dont les comorbidités cardiovasculaires. Les patients admissibles pouvaient prendre une deuxième dose de traitement deux heures après la première, si la douleur persistait. Les éléments principaux qui ont été relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il y a 73 et 64 % des patients qui ont complété 6 et 12 mois d'étude, respectivement. De plus, on observe une médiane de 68 doses utilisées par les patients ayant complété toutes les 52 semaines de l'étude.
- La majorité des patients, soit 70 %, a été soulagée par une seule dose de traitement par crise.
- Il y a 27 % des patients qui ont rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement. La nausée, la dyspepsie, la douleur abdominale, les étourdissements et les paresthésies sont parmi les plus fréquents.
- Il y a 21 % des patients ayant eu recours à une deuxième dose de traitement qui ont rapporté un effet indésirable dans les 24 heures suivant la prise, comparativement à 32 % de ceux qui ont eu recours à une seule dose. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la prise de deux doses de traitement sont notamment la nausée, la dyspepsie et les étourdissements.
- Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude et il y a eu la survenue d'un syndrome coronarien aigu probablement lié au traitement.

Ainsi, les résultats obtenus suggèrent que l'association fixe de sumatriptan/naproxène est bien tolérée à long terme. Une comparaison de l'innocuité de cette association avec un traitement actif aurait toutefois été souhaitable.

Données comparatives

L'étude de Landy (2013) est une étude pragmatique, comparative, à devis ouvert et croisé. Elle a pour but d'évaluer la satisfaction des patients ayant recours à l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique comparativement à une association libre de sumatriptan et de naproxène sodique. Les 50 patients inclus ont traité leurs crises de migraine d'intensité variable durant 3 mois par l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (85 – 500 mg) et durant 3 mois par l'association libre, qui consiste en 100 mg de sumatriptan et en 440 mg de naproxène sodique. La satisfaction des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire révisé *Patient Perception of Migraine Questionnaire* (PPMQ-R). Cette échelle validée évalue la satisfaction des patients 24 heures après l'administration du traitement en utilisant 4 domaines, soit l'innocuité, l'efficacité, la fonctionnalité et la facilité de prise.

Les éléments principaux qui ont été relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il n'y a pas de différence significative sur tous les paramètres évalués entre les deux traitements, dont le paramètre d'évaluation principal, qui est la satisfaction globale ($p = 0,054$), et les paramètres évaluant l'efficacité et l'innocuité globales.
- Il importe de mentionner qu'il y a une différence en faveur de l'association fixe en ce qui concerne la sous-échelle évaluant la facilité de prise. Toutefois, l'effet de cette différence en pratique réelle et à long terme demeure inconnu. Finalement, les limites méthodologiques de l'étude limitent l'interprétation des résultats obtenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La publication de Law (2016) est, quant à elle, une revue systématique ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sumatriptan à la dose de 50 ou 85 mg et du naproxène 500 mg lorsque pris en association libre ou fixe pour le traitement aigu de migraines d'intensité variable comparativement au placebo, au sumatriptan et au naproxène administrés en monothérapie. Les 12 études retenues pour l'analyse incluent les données de 3 663 patients ayant reçu une association libre ou fixe des traitements, 3 682 patients ayant reçu un placebo, 964 patients du sumatriptan et 982 patients du naproxène. Les résultats suggèrent que l'association libre ou fixe de sumatriptan et de naproxène sodique est supérieure au sumatriptan, au naproxène et au placebo quant au soulagement complet de la douleur deux heures après l'administration du traitement, et ce, peu importe la dose de sumatriptan utilisée dans la combinaison ou l'intensité de la migraine. Bien que l'association soit statistiquement plus efficace que le sumatriptan en monothérapie, les auteurs mentionnent que l'ampleur du bénéfice est modeste. Par exemple, 58 % des patients traités par une combinaison obtiennent un soulagement partiel (de modérée ou grave à légère) ou complet de la douleur deux heures après le traitement, comparativement à 52 % de ceux traités par sumatriptan en monothérapie. Finalement, les effets indésirables tels qu'étourdissements, somnolence et dyspepsie sont plus fréquents avec le sumatriptan en monothérapie ou en association qu'avec le placebo ou le naproxène, mais sont globalement considérés comme étant d'intensité légère à modérée.

Données pharmacocinétiques

Des données pharmacocinétiques (Haberer 2010) ont été considérées. Ces dernières montrent notamment qu'il y a certaines différences entre certains paramètres pharmacocinétiques après la prise de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique comparativement au sumatriptan seul, par exemple, un délai plus court pour atteindre la concentration maximale de sumatriptan lorsque dans l'association fixe. Toutefois, ces différences ne s'étant pas traduites en bénéfices cliniques démontrés dans le cadre d'une étude de phase III, ces constats n'ont pas eu de poids dans l'évaluation.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les experts consultés, les données épidémiologiques seraient probablement sous-estimées en raison d'une proportion non négligeable de patients qui ne consultent pas pour la prise en charge de leurs migraines. Les migraines sans aura sont les plus fréquentes et leur traitement est similaire à celles avec aura, à l'exception de la migraine hémiplégique, pour laquelle l'utilisation des triptans est contre-indiquée. Lorsque les patients ne sont pas soulagés par la prise de médicaments en vente libre tels que l'acétaminophène ou l'ibuprofène, du naproxène 500 mg leur est prescrit comme traitement d'une crise migraineuse. Les cliniciens notent que le naproxène sodique 550 mg a une efficacité similaire à celle du naproxène 500 mg en pratique.

Les triptans sont généralement utilisés lorsque le naproxène est inefficace. Toutefois, lorsqu'un triptan est inefficace ou mal toléré, un autre agent de la même classe est tenté, car une variation individuelle

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

dans la réponse est observée en pratique. L'association libre d'un triptan et d'un AINS est envisagée lorsqu'une monothérapie est insuffisante, ce qui survient chez environ 20 à 25 % des patients. En pratique clinique, bien que l'association libre de rizatriptan avec le naproxène soit utilisée depuis longtemps, plusieurs combinaisons de triptans et d'AINS sont envisageables. Ces associations sont généralement bien tolérées, mais la prise répétée d'un AINS pourrait causer une irritation gastrique. C'est pourquoi, en cas d'un soulagement partiel de la douleur migraineuse deux heures après la prise d'une combinaison d'un triptan et d'un AINS, les cliniciens recommandent de reprendre seulement le triptan. La flexibilité du choix de l'AINS et du triptan, de même que de l'agent choisi en cas de retraitement, est un avantage que ne permet pas un comprimé comprenant une association fixe d'agents. En effet, une association fixe n'offre pas de flexibilité en fonction de la réponse, ce qui est déploré. La crainte d'effets indésirables supplémentaires, dont des effets gastro-intestinaux en cas d'utilisation concomitante de l'association sumatriptan/naproxène sodique avec un AINS en vente libre ou en cas de surutilisation du comprimé d'association, a également été soulevée. Les cliniciens sont d'avis que, pour combler le besoin de santé identifié, de nouvelles classes thérapeutiques devraient être envisagées et il y a peu d'intérêt pour une association fixe de deux traitements homologués.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Suvexx^{MC} pour le traitement aigu de la migraine, n'est pas reconnue.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Bien que l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique soit notamment plus efficace que le sumatriptan seul quant au soulagement complet et soutenu de la douleur 2 à 24 heures après la prise du traitement, l'ampleur du bénéfice est jugée cliniquement modeste. Ainsi, l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique ne se distingue pas de façon marquée d'un de ses constituants pris de façon individuelle.
- Il n'y a pas d'étude qui compare l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique à une association libre de triptan avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Le profil d'innocuité de l'association fixe sumatriptan/naproxène sodique est acceptable. Toutefois, peu de patients des études cliniques ont eu recours à une deuxième dose et les patients avec des comorbidités cardiovasculaires étaient exclus.
- Dans un contexte réel de soins, les risques d'effets indésirables pouvant survenir après la prise rapprochée et répétée de deux comprimés de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique, ou après l'utilisation concomitante de cette association avec un AINS en vente libre, sont préoccupants.
- La commodité pour le patient d'avoir en un seul comprimé un triptan et un AINS est contrebalancée par le manque de flexibilité qu'offre l'association fixe. En effet, une association fixe ne permet pas, par exemple, d'éviter la composante AINS lorsqu'une prise répétée rapprochée du triptan est souhaitée.
- Les données actuelles ne montrent pas que l'association fixe de sumatriptan/naproxène

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sodique comblerait un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et coll.** Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA* 2007;297:1443-54.
- **Aralez.** Monographie du produit Suvexx^{MC}. Révisé le 3 avril 2020. 49 p. Disponible à : <https://www.aralez.ca/fr/wp-content/uploads/2020/03/Suvexx-PM-FR-February2020.pdf>
- **Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, et coll.** Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. *Headache* 2011;51(5):664-73.
- **Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et coll.** Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015;55(Suppl 4):221-35.
- **Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, et coll.** The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. *Postgrad Med* 2020;132(7):1-9.
- **Derry CJ, Derry S, Moore RA.** Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(5):CD009108.
- **Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et coll.** International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia* 2019;39(6):687-710.
- **Haberer LJ, Walls CM, Lener SE et coll.** Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2010;50:357-73.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
- **Landy S, DeRossett SE, Rapoport A, et coll.** Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: Function, productivity, and satisfaction outcomes. *MedGenMed* 2007;9(2):53.
- **Landy S, Hoagland R, Hoagland D, et coll.** Sumatriptan/naproxen sodium combination versus its components administered concomitantly for the acute treatment of migraine: a pragmatic, crossover, open-label outcomes study. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(5):279-86.
- **Law S, Derry S and Moore RA.** Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4):CD008541.
- **Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, et coll.** Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 2009;29(8):826-36.
- **Mannix LK, Martin VT, Cady RK, et coll.** Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):106-13.
- **Mathew NT, Landy S, Stark S, et coll.** Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. *Headache* 2009;49(7):971-82.
- **Mayans L, Walling A.** Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician* 2018;97(4):243-51.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. *Health Rep* 2014;25(6):10-6.
- **Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, et coll.** Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;71(2):114-21.
- **Smith T, Blumenthal H, Diamond M, et coll.** Sumatriptan/Naproxen sodium for migraine: efficacy, health related quality of life, and satisfaction outcomes. *Headache* 2007;47(5):683-92.
- **Taylor FR, Heiring J, Messina E, et coll.** Sumatriptan/Naproxen Sodium as early intervention for migraine: effects on functional ability, productivity, and satisfaction in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Outcomes Manage* 2007;14(4): 195-204.
- **Winner P, Cady RK, Ruoff G, et coll.** Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):61-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et coll.** Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. Can J Neurol Sci 2013;40(5 Suppl 3):S1-S80.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).