

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 février 2013****SPASMAG INJECTABLE, solution injectable en ampoule**

Boîte de 5 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 328 761 1 2)

Laboratoire GRIMBERG

DCI	Sulfate de magnésium heptahydraté
Code ATC (2012)	B05XA05 (Additif pour solutions intraveineuses)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications	« Traitement curatif des torsades de pointes. Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie. Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique. Apports magnésiens en nutrition parentérale. Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 21 octobre 1982 ; Rectificatifs du 12 novembre et du 16 février 2009 portant sur les rubriques « Posologie », « Mises en garde », « Propriétés pharmacodynamiques »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2012 B : Sang et organes hématopoïétiques B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion B05X : Additifs pour solutions intraveineuses B05XA : Solutions d'électrolytes B05XA05 : Magnésium sulfate
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 02/06/2009).

Dans son précédent avis du 20 février 2008, la commission de la transparence avait estimé que :

- le service médical rendu par cette spécialité restait important dans les indications suivantes :
 - Traitement curatif des torsades de pointes,
 - Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie,
 - Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique,
 - Apports magnésiens en nutrition parentérale,
- et que le service médical rendu par cette spécialité était important dans l'indication « Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie ».

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

SPASMAG injectable est le seul magnésium injectable ayant ces 5 indications.

MAGINJECTABLE (pidolate de magnésium) est uniquement indiqué dans apports magnésiens en nutrition parentérale. Il est remboursable en ville, son SMR est important.

Le sulfate de magnésium injectable LAVOISIER, sulfate de magnésium injectable RENAUDIN, sulfate de magnésium injectable PROAMP sont inscrits uniquement aux collectivités.

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

04.1 Indications thérapeutiques

« Traitement curatif des torsades de pointes.
Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie.
Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique.
Apports magnésiens en nutrition parentérale.
Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie. »

04.2 Posologie

Cf. RCP

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des publications sélectionnées à partir d'une recherche bibliographique. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées. Il s'agit de données uniquement dans l'indication « Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie ».

- 1 revue Cochrane a analysé l'efficacité du sulfate de magnésium injectable versus placebo ou en ouvert (15 essais, 11 444 femmes) chez des femmes en pré-éclampsie. Le sulfate de magnésium a réduit de plus de moitié le risque d'éclampsie RR 0,41 (IC95% [0,29 à 0,58]). Il n'existe aucun effet évident sur le résultat après la sortie de l'hôpital. Un quart des femmes mentionnent des effets indésirables avec le sulfate de magnésium (rougeurs).
- 3 revues Cochrane ont comparé le magnésium injectable à la phénytoïne¹, au diazépam² et à un mélange d'anticonvulsivant³ dans le traitement des éclampsies.
 - o comparativement au diazépam, sur un total de 1 396 femmes, l'administration de sulfate de magnésium chez les femmes atteinte d'éclampsie a réduit le risque relatif de décès maternel RR 0,59 (IC95% [0,38 à 0,92]) et de récurrence des crises convulsives RR 0,43 (IC95% [0,33 à 0,55]).
 - o comparativement à la phénytoïne, sur un total de 972 femmes, le sulfate de magnésium a réduit le risque relatif de récurrence des convulsions RR 0,34 (IC95% [0,24 à 0,49]). Sur 518 bébés, il a réduit également le nombre de bébés admis en soins intensifs de néonatalogie RR 0,73 (IC 95% [0,58 à 0,91]).
 - o comparativement à un mélange d'anticonvulsivant (association de chlorpromazine, prométhazine, péthidine), sur un total de 397 femmes l'administration de sulfate de magnésium chez les femmes atteinte d'éclampsie a réduit le risque relatif de décès maternel RR 0,14 (IC95% [0,03 à 0,59]) et de récurrence des crises convulsives RR 0,06 (IC95% [0,03 à 0,12])

Ces données confirment l'intérêt du magnésium injectable dans le traitement et la prévention de la crise d'éclampsie.

1 Duley L. and Coll. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane data base of systematic reviews-published in issue 10-2010

2 Duley L. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews, published in issue 10-2010

3 Duley L. and Coll. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane data base of systematic reviews, published in issue 4-2011

Dans le traitement curatif des torsades de pointes, le traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie, les apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique et les apports magnésiens en nutrition parentérale, aucune donnée n'a été fournie.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21 octobre 2009 au 30 avril 2012).

Il a également fourni une étude dans la pré-éclampsie qui a analysé la tolérance du magnésium sur 5 000 femmes⁴, les effets indésirables et les signes de surdosage ont été ceux décrits dans le RCP.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en 2009, il s'agit de la majoration des doses à utiliser dans la rééquilibration hydroélectrolytique et la nutrition parentérale et la posologie chez l'enfant. Une mise en garde a été ajoutée : « les premières administrations intraveineuses sont à réaliser en milieu hospitalier ». Dans la rubrique « Propriétés pharmacologiques », la carence en magnésium est décrite de façon plus détaillée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), le nombre de prescriptions observées de SPASMAG injectable a été de 1 600. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Il est à noter que les indications de SMASMAG injectable sont exceptionnelles en pratique de ville.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les torsades de pointes sont des troubles du rythme ventriculaire aigus qui peuvent rapidement être associées à un arrêt circulatoire. La prise en charge se fait dans un contexte d'urgence ou de réanimation. Le traitement curatif des torsades de pointes fait appel au magnésium injectable en première intention, en association le cas échéant au traitement de l'hypokaliémie⁵.

Les hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie doivent être traitées simultanément car le métabolisme du potassium et celui du magnésium sont étroitement liés.

De même, lors de la rééquilibration hydroélectrolytique d'un patient perfusé, l'apport de magnésium injectable permet d'éviter une carence magnésienne ainsi que ses conséquences cliniques (cardiologiques, neurologiques, musculaires, psychiques et électrolytiques).

La nutrition parentérale ne doit être effectuée que dans les situations où la nutrition entérale n'est pas possible. Il s'agit souvent de pathologies digestives sévères au cours desquelles il peut y avoir une malabsorption et un risque accru de carence en magnésium. Dans ces cas, les apports magnésiens sont nécessaires. Ils ne doivent pas être ajoutés dans la poche de nutrition, mais peuvent être administrés en parallèle.

⁴ Altman D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1877-90.

⁵ Deakin CD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 81 (2010) 1305–1352

D'après l'OMS en 2011⁶ et les recommandations françaises des sociétés savantes, le sulfate de magnésium est recommandé pour la prévention de l'éclampsie chez les femmes présentant une pré-éclampsie sévère et pour le traitement des femmes atteintes d'éclampsie, de préférence à d'autres anticonvulsivants⁷. Les autres éléments de la prise en charge sont le déclenchement de l'accouchement (décision à prendre selon le terme et la viabilité du fœtus).

Dans les 5 situations cliniques concernées il s'agit en général d'un usage hospitalier. Il existe cependant un usage dans des cadres particuliers tels que des urgences non hospitalières, par exemple en médecine de montagne ou des soins médicalisés à domicile par des structures faisant intervenir un médecin de ville.

En conclusion, depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 20 février 2008, la place de SPASMAG injectable dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu :

Traitement curatif des torsades de pointes.

- ▀ Les torsades de pointes sont des troubles du rythme sévère qui engagent directement le pronostic vital à court terme.
- ▀ SPASMAG injectable est un traitement curatif des torsades de pointe.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirable de SPASMAG injectable est important.
- ▀ Il existe des alternatives moins bien tolérées (anti-arythmiques).
- ▀ SPASMAG injectable est un traitement de première intention.

Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie.

- ▀ Les hypokaliémies sévères peuvent être à l'origine de troubles de la conduction cardiaque et engager ainsi le pronostic vital à court terme.
- ▀ Le magnésium est un traitement symptomatique de l'hypokaliémie associée à une hypomagnésémie.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirable de SPASMAG injectable est important dans cette indication.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative inscrite sur la liste sécurité sociale dans cette indication.
- ▀ SPASMAG injectable est un traitement de première intention

Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique.

- ▀ Un déséquilibre hydroélectrolytique peut comprendre une carence en magnésium. Une carence sévère peut entraîner des effets cardiologiques, neurologiques, musculaires, psychiques et électrolytiques.
- ▀ Le magnésium injectable est un traitement curatif du déséquilibre hydroélectrolytique.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirable de SPASMAG injectable est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative inscrite sur la liste sécurité sociale dans cette indication.
- ▀ SPASMAG injectable est un traitement de première intention lorsque des apports magnésiens sont nécessaires dans le cadre de la rééquilibration hydroélectrolytique.

⁶ T. Pottecher. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes. www.sfar.org

⁷ Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie. WHO/RHR/11.30. OMS 2011. <http://www.who.int>

Apports magnésiens en nutrition parentérale.

► La carence en magnésium est fréquente dans les affections digestives à l'origine de la nutrition parentérale (malabsorption en particulier). Une carence sévère en magnésium peut entraîner des effets cardiologiques, neurologiques, musculaires, psychiques et électrolytiques.

► Dans cette indication, SPASMAG injectable est un traitement curatif et préventif de la carence en magnésium.

► Le rapport efficacité/effet indésirable de SPASMAG injectable est important

► Il existe une alternative remboursable dans cette indication.

► SPASMAG injectable est un traitement de première intention lorsque des apports magnésiens sont nécessaires dans le cadre de la nutrition parentérale.

Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie.

► L'éclampsie est une affection grave de la fin de grossesse qui met en jeu le pronostic vital de l'enfant et de la mère, la pré-éclampsie précède l'éclampsie.

► SPASMAG injectable est un traitement préventif et curatif de l'éclampsie et de la pré-éclampsie.

► Le rapport efficacité/effet indésirable de SPASMAG injectable est important.

► Il existe des alternatives moins bien tolérées (en particulier des anticonvulsivants).

► SPASMAG injectable est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPASMAG injectable reste important dans les indications de l'AMM.

06.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

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