

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 octobre 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 28 mars 2003 (JO du 03/04/2003)

ALMOGRAN 12,5 mg, comprimés pelliculés
B/6 (CIP : 355 614-6)
B/12 (CIP : 358 607-0)

Laboratoires ALMIRALL SAS

almotriptan

Liste I
Code ATC : N02CC05
Date de l'AMM : 27 novembre 2000

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Almotriptan

1.2. Indication

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

1.3. Posologie

Le comprimé d'almotriptan doit être pris avec de l'eau après le début de la crise de céphalée migraineuse.

Le comprimé d'almotriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose recommandée est de 1 comprimé à 12,5 mg d'almotriptan.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises.

L'efficacité d'une deuxième dose pour le traitement d'une même crise lorsque la première dose n'a pas été efficace n'a pas été étudiée au cours des essais cliniques.

Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une deuxième dose ne doit pas être prise pour la même crise.

La dose maximale recommandée est de deux comprimés par 24 heures.

Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'almotriptan chez les enfants et les adolescents. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour le patient âgé. La sécurité et l'efficacité de l'almotriptan n'ont pas été systématiquement évaluées chez le patient âgé de plus de 65 ans.

Insuffisant rénal :

Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus de 1 comprimé à 12,5 mg d'almotriptan par 24 heures.

Insuffisant hépatique :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'almotriptan chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 11 septembre 2002

Le service médical rendu par cette spécialité est important.
ALMOGRAN (almotriptan) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport au sumatriptan 50 mg.
Avis favorable à l'inscription de la spécialité ALMOGRAN 12,5 mg comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics à la posologie et dans l'indication de l'AMM.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

N	: Système Nerveux Central
N02	: Analgésiques
N02C	: Antimigraineux
N02C C	: Agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT1
N02C C05	: Almotriptan

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Triptans indiqués dans le traitement de la crise de migraine :

- Frovatriptan : MIGARD®, TIGREAT®
- Eletriptan : RELPAX®
- Naratriptan : NARAMIG®
- Sumatriptan : IMIGRANE®
- Zolmitriptan : ZOMIG®, ZOMIGORO®

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antimigraineux.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

1/ Le dossier déposé par le laboratoire comporte 3 nouvelles études non publiées :

- Une étude versus placebo dont l'objectif a été l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'almotriptan chez des patients atteints de crises de migraine et en échec au traitement par sumatriptan 50 mg.

L'étude a été randomisée, en double aveugle en groupes parallèles chez 198 patients (99 patients dans le groupe almotriptan, 99 patients dans le groupe placebo).

Le critère principal d'évaluation a été le soulagement à 2 h de la crise migraineuse.

Résultats :

Le soulagement de la douleur à 2 h a été observé chez 47 patients du groupe almotriptan (47,5 %) versus 23 patients du groupe placebo (23,2 %) ($p < 0,01$).

En termes de tolérance, 4 patients ont eu un événement indésirable grave, mais aucun de ces événements n'a pu être imputé à un des traitements. Des événements indésirables apparus en cours de traitement ont été observés chez 22 patients traités préalablement par sumatriptan 50 mg (7,3 %), 5 patients du groupe almotriptan (4,6 %), et 3 patients du groupe placebo (2,7 %).

- Une étude versus zolmitriptan dont l'objectif a été l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'almotriptan chez des patients atteints de crises de migraine avec ou sans aura.

L'étude a été randomisée, en double aveugle en groupes parallèles chez 1 061 patients (531 patients dans le groupe almotriptan, 530 patients dans le groupe zolmitriptan).

Le critère principal d'évaluation a été un critère composite : pourcentage de patients libres de douleur 2 h après la prise du traitement, sans avoir eu recours à une alternative médicamenteuse, sans événements indésirables ni récurrence de la douleur dans les 24 heures qui ont suivi la prise.

Résultats :

Sur le critère principal d'évaluation, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement (données chiffrées non fournies dans le dossier).

En termes de tolérance, 19,2 % des patients du groupe almotriptan ont eu des événements indésirables au cours du traitement versus 21,0 % des patients du groupe zolmitriptan (le détail de ces événements indésirables n'est pas fourni). Les événements indésirables liés à la prise d'un triptan ont été observés chez 11,1 % des patients du groupe almotriptan versus 15,7 % des patients du groupe zolmitriptan. Les plus fréquents de ces événements indésirables liés à la prise d'un triptan ont été la fatigue (3,4 % des patients du groupe zolmitriptan versus 1,9 % des patients du groupe almotriptan) et les vertiges (2,3 % versus 1,3 %).

- Une étude versus rizatriptan ayant évalué la préférence du patient par rapport aux traitements (étude réalisée en ouvert). Le rizatriptan n'étant actuellement pas commercialisé en France, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte par la Commission de la Transparence.

2/ Le laboratoire a également déposé une méta-analyse publiée en 2002¹ comparant 53 essais cliniques concernant les triptans. Cette méta-analyse a déjà été examinée par la Commission de la Transparence pour l'inscription d'Almogran 12,5 mg (avis du 11 septembre 2002) et plus récemment pour l'inscription du frovatriptan (avis du 8 novembre

1 Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalgia 2002, 22 : 633-58.

2006).

Les essais effectués versus placebo permettent seulement une comparaison indirecte entre les différents triptans, notamment en terme de tolérance. Les essais inclus dans la méta-analyse sont pour certains peu précis quant au mode de recueil ou différent quant au caractère prospectif ou rétrospectif du recueil des événements indésirables.

Selon l'analyse des auteurs, les triptans auraient une tolérance relativement similaire, et en termes d'efficacité aucune différence n'a été mise en évidence entre eux.

Conclusions :

L'étude versus placebo a montré l'efficacité de l'almotriptan versus placebo chez des patients atteints de crises de migraine. Le critère principal de cette étude n'a pas été un critère de tolérance, et une évaluation de la tolérance par rapport à un placebo ne permet pas de conclure quant à la tolérance des différents triptans.

Dans l'étude versus zolmitriptan, le critère principal a été un critère composite. Les résultats de cette étude ne permettent donc pas de conclure quant à la tolérance relative de chacun des traitements.

Les résultats de la méta-analyse présentée dans le dossier ne permettent pas de montrer une meilleure tolérance de l'almotriptan par rapport aux autres triptans. Seule une nouvelle méta-analyse spécifique des données concernant l'almotriptan (essais versus placebo et essais versus autres triptans, avec données résumées ou données individuelles) permettrait une évaluation actualisée et exhaustive de l'efficacité et de la tolérance de cette molécule au sein de la classe pharmacothérapeutique des triptans.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu ni de l'amélioration du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobil annuel mai 2007), la spécialité ALMOGRAN 12,5 mg a fait l'objet de 185 000 prescriptions. Elle a été principalement prescrite dans la migraine (88,8 % des prescriptions).

La posologie journalière moyenne a été de 1,1 comprimé et la durée moyenne de prescription a été d'environ 53 jours.

La Commission de la Transparence souligne que cette durée de prescription n'est pas conforme à celle recommandée par l'AMM dans le cadre d'un traitement de la crise de migraine.

2Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

3 Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2006, 13: 560-572

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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

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

Cette spécialité est une spécialité de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de modifier l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu du précédent avis de la Commission de la Transparence.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ANAES de 2002² sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la crise de migraine, on distingue :

- les traitements non spécifiques (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- les traitements spécifiques (triptans et dérivés ergotés), qui, par action sur les récepteurs 5 HT1B/D, inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse.

Patients déjà traités par des traitements non spécifiques :

Il est recommandé, lors de la première consultation, d'interroger le patient sur son traitement habituel et sur le soulagement que lui apporte ce traitement (accord professionnel) :

- Etes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?

Si le patient répond oui aux 4 questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement.

Si le patient répond non à au moins 1 des 4 questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'a pas été soulagé 2 heures après la prise de l'AINS. Si l'AINS est inefficace ou mal toléré, un triptan est prescrit d'emblée.

Patients déjà traités par des traitements spécifiques :

- Tartrate d'ergotamine

Il est recommandé de ne pas modifier le traitement quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose (accord professionnel).

- Triptans

Il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimes (grade B).

Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan (accord professionnel). Un patient non répondeur à un triptan lors de la 1^{ère} crise peut ensuite être répondeur (grade A). Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance (accord professionnel).

6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

6.4.1 Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.4.2 Taux de remboursement

65 %