

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 avril 2013

MAXALT 5 mg, comprimé

Boîte de 2 (CIP : 34009 347 928 5 4)

Boîte de 6 (CIP : 34009 347 931 6 5)

Boîte de 12 (CIP : 34009 347 932 2 6)

MAXALTLYO 5 mg, lyophilisat oral

Boîte de 2 (CIP : 34009 347 937 4 5)

Boîte de 6 (CIP : 34009 347 939 7 4)

Boîte de 12 (CIP : 34009 347 940 5 6)

MAXALT 10 mg, comprimé

Boîte de 2 (CIP : 34009 347 933 9 4)

Boîte de 6 (CIP : 34009 347 935 1 6)

Boîte de 12 (CIP : 34009 347 936 8 4)

MAXALTLYO 10 mg, lyophilisat oral

Boîte de 2 (CIP : 34009 347 941 1 7)

Boîte de 6 (CIP : 34009 347 943 4 6)

Boîte de 12 (CIP : 34009 347 944 0 7)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

DCI	benzoate de rizatriptan
Code ATC (2012)	N02CC04 (agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de la phase cephalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure reconnaissance mutuelle) : 17 août 1998
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012 N N02 N02C N02CC N02CC04	Système nerveux Analgésiques Antimigraineux Agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 benzoate de rizatriptan
----------------	--	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 4 avril 2008 (JO du 15 avril 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de la phase cephalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura ».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Avis du 2 décembre 1998 (inscription)

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'A.M.M.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'études cliniques versus placebo et une méta-analyse qui confirment l'efficacité du rizatriptan dans le traitement de la migraine^{1,2,3,4,5}.

Le laboratoire a également fourni les publications d'études comparatives. Seules les études randomisées en double aveugle dans lesquelles le rizatriptan est utilisé dans l'indication et à la posologie de l'AMM sont prises en compte. Dans une étude⁶ réalisée chez des sujets migraineux (rizatriptan n=308, zolmitriptan n=304), le délai jusqu'à l'arrêt de la douleur (critère principal) n'a pas différé significativement entre le groupe rizatriptan 10 mg et le zolmitriptan 2,5mg.

Dans une autre étude⁷ ayant évalué l'efficacité du rizatriptan (n=201) versus naratriptan (n=214), le délai (critère principal) jusqu'à l'arrêt de la douleur (0,5, 1h, 1,5h ou 2h) a été significativement réduit dans le groupe rizatriptan 10 mg par rapport au groupe naratriptan 2,5mg (p<0,001).

05.2 Tolérance

► Les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) fournis couvrant la période du 1^{er} décembre 1998 au 30 juin 2010 ont été pris en compte. Les données de pharmacovigilance ont conduit à compléter la rubrique « effets indésirables » (cf. annexe).

► Comme avec tous les triptans, il existe une interaction avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une modification de la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » de l'AMM a été actualisée le 14/12/2007.

« Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement associant le rizatriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf. rubrique 4.5). »

Par ailleurs, la section « interactions » a été complétée comme suit :

« Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutif à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des triptans ont été décrits. (cf. rubrique 4.4). »

¹ Seeburger JL, Cady RK, Winner P, MacGregor A, Valade D, et al. Rizatriptan for treatment of acute migraine in patients taking topiramate for migraine prophylaxis. Headache. 2012; 52:57-67

² Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, Newman L, Ge Y, Zhang Y, Hustad CM, Lasorda J, Fan X, Hewitt D, Ho T, Connor KM. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. Cephalalgia. 2011; 31:786-96

³ Freitag F, Taylor FR, Hamid MA, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Elimination of migraine-associated nausea in patients treated with rizatriptan orally disintegrating tablet (ODT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2008;48:368-77

⁴ Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, Visser WH. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Cephalalgia. 1999;19:525-30.

⁵ Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT (1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001 ;17; 358:1668-75.

⁶ Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. Cephalalgia. 2000; 20:455-61

⁷ Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2.5 mg in migraine. Eur Neurol. 1999;42:173-9

► En 2006 le groupe de pharmacovigilance de l'EMA a évalué le lien entre les céphalées par abus médicamenteux et l'administration de triptans. Il a été ajouté dans la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » le 20 mai 2008 : « *l'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ce cas, qu'il soit avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux* ».

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), MAXALT a fait l'objet de 29 000 prescriptions et MAXALTYO de 88 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la migraine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 2 décembre 1998, la place de MAXALT et MAXALTYO 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 2 décembre 1998 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

- La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (antalgiques, AINS, autres triptans).
- Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MAXALT et MAXALTYO reste important dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

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

ANNEXE

Ancien RCP – « Effets indésirables »	RCP actuel - « Effets indésirables »
Le rizatriptan (formes comprimé et lyophilisat oral) a été évalué chez plus de 3600 patients au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets secondaires les plus fréquents ont été : étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue. Les autres effets indésirables rapportés chez des patients prenant une ou plusieurs doses de rizatriptan de 5 mg ou 10 mg au cours d'études cliniques de courte durée (incidence $\geq 1\%$ et supérieure à celle du placebo) ou à long terme (incidence $\geq 1\%$) comprenaient par ordre de fréquence décroissante à l'intérieur de chaque catégorie : Manifestations générales : douleur abdominale ou thoracique. Système cardiovasculaire : palpitation, tachycardie. Appareil digestif : nausée, vomissements, sécheresse de la bouche, diarrhée, dyspepsie, soif. Appareil musculosquelettique : douleur dans le cou, raideur, sensation de pesanteur localisée, oppression localisée, faiblesse musculaire. Système nerveux : céphalée, paresthésies, diminution de l'acuité mentale, insomnie, hyperesthésie, tremblement, ataxie, nervosité, vertige, désorientation. Appareil respiratoire : gêne pharyngée, dyspnée. Peau : bouffée vasomotrice, prurit, sueurs, urticaire. Manifestations sensorielles : vision trouble. Autre : bouffées de chaleur. Syncope et hypertension ont été rapportées rarement ($\leq 0,1\%$ des patients).	MAXALT (en comprimé et lyophilisat) a été évalué chez plus de 3 600 patients adultes au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets secondaires les plus fréquents ont été : étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et/ou après mise sur le marché : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Affections immunologiques Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité. Rare : anaphylaxie/réaction anaphylactoïde. Affections psychiatriques Peu fréquent : désorientation, insomnie, nervosité. Affections du système nerveux Fréquent : étourdissements, somnolence, céphalées, paresthésies, hypo-esthésie, diminution de l'acuité mentale, tremblement. Peu fréquent : ataxie, vertige. Rare : dysgueusie/sensation de mauvais goût, syncope, syndrome sérotoninergique. Indéterminé : convulsions. Affections oculaires Peu fréquent : vision trouble. Affections cardiaques Fréquent : palpitations, tachycardie. Rare : ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral. La plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne. Indéterminé : arythmie, bradycardie. Affections vasculaires Fréquent : bouffées de chaleur. Peu fréquent : hypertension artérielle. Indéterminé : ischémie vasculaire périphérique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : gêne pharyngée, dyspnée. Rare : respiration sibilante. Affections gastro-intestinales Fréquent : nausée, vomissements, sécheresse

	de la bouche, diarrhée. Rare : dyspepsie, soif. Indéterminé : colite ischémique. <u>Affections cutanées et tissus sous-cutanés</u> Fréquent : bouffées vasomotrices, sueurs, rash. Peu fréquent : prurit, urticaire, angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx) (voir rubrique 4.4). Rare : épidermolyse nécrosante toxique. <u>Affections musculo-squelettiques</u> Fréquent : sensation de pesanteur localisée. Peu fréquent : douleur dans le cou, raideur, oppression localisée, faiblesse musculaire. Rare : douleur de la face. Indéterminé : myalgie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : asthénie, fatigue, douleur abdominale ou thoracique. <u>Investigations</u> Indéterminé : anomalies de l'électrocardiogramme.
--	---