



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 06 décembre 2006 (JO du 28 février 2008)

CONTRAMAL 50 mg, gélule

B/30 (CIP: 348 081-6)

CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable

Flacon de 10ml (CIP: 362 068-3)

CONTRAMAL LP 100 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP: 348 276-1)

CONTRAMAL LP 150 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP: 348 278-4)

CONTRAMAL LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP: 348 280-9)

Laboratoire GRÜNENTHAL

Chlorhydrate de tramadol

Code ATC (2011): N02AX02 (analgésique opioïde)

Liste I

Date des AMM :

CONTRAMAL 50 mg, gélule : 17 août 1998 (procédure nationale)

CONTRAMAL 100mg/ml, solution buvable : 03 juillet 2003 (procédure nationale)

CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg comprimé à libération prolongée : 22 septembre 1998 (reconnaissance mutuelle ; pays membre rapporteur : Allemagne) rectificatif le 12 avril 2010

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

Renouvellement conjoint des spécialités :

MONOTRAMAL LP 100 mg, comprimé à libération prolongée

B/15 (CIP: 368 097-5)

MONOTRAMAL LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

B/15 (CIP: 368 107-0)

MONOTRAMAL LP 300 mg, comprimé à libération prolongée

B/15 (CIP: 368 124-2)

Date des AMM : 2 février 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Indications thérapeutiques :

CONTRAMAL 50 mg, gélule

« Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. »

CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable

« Traitement des douleurs modérées à intenses. »

CONTRAMAL LP 100, 150 et 200 mg, comprimé à libération prolongée

MONOTRAMAL LP 100, 200 et 300 mg, comprimé à libération prolongée

« Traitement des douleurs modérées à sévères. »

Posologie: cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS-EPPM (CMA aout 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 254 000 prescriptions (236 000 prescriptions de CONTRAMAL, 18 000 prescriptions de MONOTRAMAL).

Concernant la gamme CONTRAMAL LP, la posologie moyenne journalière a été de 1.8 unités et la durée moyenne de prescription de 41 jours.

Concernant la gamme MONOTRAMAL, le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Actualisation des données disponibles depuis les précédents avis du 04 octobre 2006 et du 14 février 2007.

Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, réalisées dans la douleur modérée à intense et aux posologies recommandées.

En conséquence, n'ont pas été prises en compte :

- deux études de méthodologie similaire¹ qui ont comparé l'efficacité du tramadol à celle du célécoxib chez des patients atteints de lombalgies chroniques. Le célécoxib n'ayant pas l'AMM dans cette indication, il ne peut être considéré comme un comparateur pertinent.
- deux études ayant évalué l'efficacité du tramadol administré sous forme intraveineuse ou en infiltration chez 160 nouveaux nés² et 70 adultes³. Or cette voie d'administration n'est pas concernée par la présente demande.
- deux études^{4,5} peu pertinentes car réalisées sur de faibles effectifs (≤ 36) et versus placebo dans la douleur neuropathique.

¹ O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, *et al.* The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. J Int Med Res. 2009;37(6):1789-802.

² Alencar AJ, Sanudo A, Sampaio VM *et al.* Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Apr

³ Matkap E, Bedirli N, Akkaya T *et al.* Preincisional local infiltration of tramadol at the trocar site versus intravenous tramadol for pain control after laparoscopic cholecystectomy. J Clin Anesth. 2011;23(3):197-201.

⁴ Norrbrink C, Lundeborg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain. 2009;25(3):177-84.

⁵ Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig. 2007;27(1):75-83.

Ont été prises en compte :

- dans l'arthrose du genou, deux études^{6,7} qui ont montré la supériorité du tramadol à un placebo en termes de réduction de l'intensité de la douleur.
- une revue systématique et une méta-analyse⁸ incluant 11 essais, soit 1019 patients atteints d'arthrose, qui ont conclu à une réduction de la douleur, une amélioration globale et une amélioration de la fonction physique supérieure chez les patients ayant reçu du tramadol par rapport aux patients ayant reçu un placebo.
- une actualisation en 2009⁹ de la revue systématique de la littérature Cochrane, qui datait de 2006, relative au tramadol dans les douleurs neuropathiques. Elle a inclus 7 études cliniques dont 5 comparant le tramadol à un placebo. Une méta-analyse de ces études a confirmé la supériorité du tramadol à un placebo mais aucune conclusion n'a pu être tirée par rapport à la morphine ou à la clomipramine faute de données suffisantes.
- une étude¹⁰ réalisée chez 77 patients ayant une biopsie de la prostate par voie transrectale, dans laquelle l'association de tramadol à une anesthésie locale par lidocaïne a été supérieure à l'anesthésie locale par lidocaïne seule pour la réduction de la douleur.

Tolérance

Les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant les périodes du 6 décembre 2006 à mai 2011 ont été pris en compte. Aucun effet indésirable inattendu imputable au tramadol n'a été rapporté.

Le RCP de CONTRAMAL LP a été modifié pour ajouter le 12 avril 2010 :

- dans la rubrique « effets indésirables » : la possibilité de survenu de trouble de la parole (fréquence non connue), de mydriase (fréquence non connue) ; la survenue possible de certains troubles du système nerveux central qui est mieux décrite : confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa.
- dans la rubrique « surdosage » : une mention concernant l'élimination gastro-intestinale par charbon actif ou par lavage gastrique.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la douleur et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{11,12}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence.

⁶ Fishman R, Kistler CJ, Ellerbusch MT *et al.* Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid AOD). *J Opioid Manag* 2007;3(5):273-80.

⁷ Burch F, Fishman R, Messina N *et al.* A comparison of the analgesic efficacy of tramadol Contramid AOD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(3):328-38.

⁸ Cepeda MS, Camargo F, Zea C *et al.* Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34(3):543-55.

⁹ Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.

¹⁰ Hirsh I, Kaploun A, Faris G, *et al.* Tramadol improves patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2007; 69:491-4.

¹¹ Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M, SFETD (société d'étude et de traitement de la douleur). Recommandations pratiques. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD). EMC. Douleurs 2010 ; 11 :3-21. Elsevier Masson SAS.

¹² AFSSAPS – SFR (société française de rhumatologie) –SFETD. Mise au point : prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Décembre 2010.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause.
Les douleurs modérées à sévères peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen, comme celui des autres spécialités à base de tramadol, du fait de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, en particulier nausées, vertiges, somnolence, constipation.

Il s'agit de médicaments de première ou deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

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

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique