

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

ALMOGRAN 12,5 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 6 et 12 comprimés

Laboratoires PHARMAFARM

almotriptan

Liste 1

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

- 27 novembre 2000 (Boîte de 6)
- 12 mars 2002 (Boîte de 12)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

Adulte (18 à 65 ans)

La dose recommandée est de **un** 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 un comprimé à 12,5 mg d'almotriptan par 24 heures.

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

Pharmacocinétique

Le métabolisme de l'almotriptan se fait principalement par le biais de la monoamine-oxydase A (MAO-A) et de façon moins importante implique des enzymes du cytochrome P450 (CYP) ainsi que la flavine mono-oxygénase (FMO). Jusqu'à environ 40 % de l'almotriptan administré est éliminé sous forme inchangée par voie rénale et jusqu'à 50 % est métabolisé. Les métabolites ne sont pas actifs.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

N	:	système nerveux
02	:	analgésiques
C	:	antimigraineux
C	:	agonistes sélectifs des récepteurs 5 HT1
05	:	almotriptan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 :

Eletriptan	:	RELPAK 20 et 40mg, comprimé pelliculé (B2, B6, B10)
Naratriptan	:	NARAMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé (B/2 B/6 B12)
Sumatriptan	:	IMIGRANE 50 mg, comprimé pelliculé (B/2 et B/6)
Zolmitriptan	:	ZOMIG 2,5 mg, comprimé (B/2 B/6 et B12) ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible (B/2, B/6 et B/12)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement:
(zolmitriptan) ZOMIG 2,5mg
- le plus économique en coût de traitement :
(életriptan) RELPAK 20 et 40 mg
- le dernier inscrit :
(életriptan) RELPAK 20 et 40 mg (JO 24/04/2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués dans le traitement de la crise de migraine :

- traitements non spécifiques : AINS et antalgiques ;
- traitements spécifiques : dérivés de l'ergot de seigle, seuls ou en association.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans les essais présentés, le soulagement de la douleur est défini comme le passage d'une migraine d'intensité sévère ou modérée avant traitement, à une migraine d'intensité faible ou nulle.

Ce critère constitue le critère de jugement principal des 2 études comparatives almotriptan versus sumatriptan présentées.

3.1. Efficacité

3.1.1 Essai d'équivalence almotriptan versus sumatriptan 100mg

La dose de 100mg de sumatriptan ne constitue pas le dosage de référence mais cet essai comparatif présente l'intérêt d'inclure un bras placebo.

L'essai était réalisé sur le traitement d'1 crise céphalalgique.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

	Placebo (n=99)	Almotriptan 12,5 mg (n= 184)	Sumatriptan 100mg (n=194)
Soulagement de la douleur à 2 heures	42/99 (42%)	104/184 (57%)	123/194 (64%)
Disparition de la douleur à 2 heures	15%	28%	34%
Absence de douleur maintenue à 24 heures	12%	25%	28%
Récurrence	8/42 (19%)	19/104 (18%)	30/123 (24.6%)

Les résultats obtenus après ajustement sur la sévérité de la douleur initiale (les migraines sévères étant plus nombreuses dans le groupe almotriptan 12,5mg par rapport au placebo), permettent d'établir l'équivalence des 2 traitements.

Une analyse en sous-groupes réalisée en fonction de l'intensité initiale de la céphalée, sur le soulagement et la disparition de la douleur à 2 heures rapporte les résultats suivant :

- lorsque la crise est modérée :
 - 74% de répondeurs dans le groupe sumatriptan et 72% dans le groupe almotriptan pour le soulagement,
 - 37% et 38% respectivement pour la disparition
- lorsque la crise est sévère :
 - 50% de répondeurs dans le groupe sumatriptan versus 41% dans le groupe almotriptan pour le soulagement et
 - 29% versus 16% respectivement pour la disparition.

Récurrence :

Dans l'analyse globale, les taux de récurrence n'apparaissent pas différents entre les groupes traités par almotriptan et sumatriptan.

La récurrence observée sur les crises sévères est plus faible dans le groupe almotriptan que dans le groupe sumatriptan (9% versus 29%).

Les résultats sur l'amélioration des symptômes associés à la céphalée sont comparables entre les 2 traitements.

3.1.2 Essai de différence almotriptan 12,5mg versus sumatriptan 50mg

Essai comparatif sur 1 crise sans bras placebo. Le dosage de 50mg de sumatriptan constitue le dosage de référence.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

	Almotriptan 12,5mg (n=591)	Sumatriptan 50mg (n=582)	p
Soulagement de la douleur à 2 heures	58% (343)	57% (333)	NS
Disparition de la douleur à 2 heures	18% (106)	25% (143)	S
Récurrence	27% (94/343)	24% (80/333)	NS

Sur le critère principal, il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'almotriptan 12,5mg et le sumatriptan 50mg mais le sumatriptan 50mg apparaît significativement supérieur sur le critère de disparition de la douleur à 2 heures.

Aucune analyse en sous-groupe n'est présentée.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Essai d'équivalence almotriptan versus sumatriptan 100 mg

Les effets indésirables dans le groupe almotriptan 12,5mg ont été comparables à ceux observés dans le groupe placebo et significativement moins nombreux que dans le groupe sumatriptan 100mg.

3.2.2 Essai almotriptan versus sumatriptan 50mg

Le profil des effets indésirables rapporté est comparable à celui des autres triptans.

	Almotriptan 12,5 mg (n=591)	Sumatriptan 50mg (n=582)	p
Nombre de patients ayant présenté un EI*	90 (15,2%)	113 (19,4%)	NS
Nombre de patients ayant présenté un EI* lié au traitement	54 (9,1%)	90 (15,5%)	S
Nombre de patients ayant présenté une douleur thoracique	3 (0,3%)	13 (2,2%)	S

* EI : Effet Indésirable

La fréquence des effets indésirables rapportés est comparable dans les deux groupes.

La fréquence des effets indésirables liés au traitement est inférieure dans le groupe almotriptan par rapport au groupe sumatriptan 50mg, notamment pour les douleurs thoraciques (2 cas dans le groupe almotriptan versus 13 dans le groupe sumatriptan, différence significative).

Aucun effet indésirable grave ou ayant entraîné une sortie d'essai n'est observé

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

L'almotriptan est une spécialité de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses dans la même classe pharmacologique .

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALMOGRAN (almotriptan) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport au sumatriptan 50 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'almotriptan, comme les autres triptans, est un médicament de 2^{ème} intention (après échec des AINS et des antalgiques).

4.4. Population cible

La population cible de ALMOGRAN est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- Une prévalence de la migraine comprise entre 12% et 17% chez les personnes âgées de 18 à 65 ans, soit un effectif de 4,3 à 6,1 millions de personnes
- Environ 50% des patients sont soulagés par un traitement antalgique usuel

Sur ces bases, la population cible de ALMOGRAN est estimée entre 2,1 et 3 millions de patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 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.

4.5.2 Conditionnement

Il est adapté.

- le conditionnement en boîte de 6 permet le traitement de 3 crises par mois
- le conditionnement en boîte de 12 permet le traitement de 6 crises par mois.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%