

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 2002

PRIMIZA, comprimé pelliculé
B/20 B/60

Laboratoires Grünenthal

chlorhydrate de tramadol
paracétamol

Liste I

Date de l'AMM : 5 avril 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités B/20
 Inscription Collectivités B/60

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de tramadol
paracétamol

1.2. Originalité

Association fixe de tramadol (37,5 mg) et de paracétamol (325 mg).

1.3. Indication

Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls.

1.4. Posologie

RESERVE A L'ADULTE (à partir de 15 ans)

1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 8 comprimés par jour.

Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures, et au minimum de 4 heures.

PRIMIZA ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire. Si un traitement prolongé de la douleur par PRIMIZA s'impose au regard de la nature et de l'intensité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (le cas échéant, avec des pauses thérapeutiques) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Enfants, personnes âgées, insuffisants rénaux, se référer au RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

N : Système nerveux
02 : Analgésique
A : Opioïdes
X : Autres opioïdes
52 : Tramadol en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Médicaments associant avec du paracétamol et de la codéine sous forme de comprimés et possédant la même indication :

paracétamol 300 mg, codéine 25 mg comprimé – KLIPAL CODEINE

paracétamol 400 mg, codéine phosphate 20 mg comprimé – CODOLIPRANE et ses génériques

paracétamol 400 mg, codéine phosphate 25 mg comprimé – ALGISEDAL

paracétamol 400 mg, codéine 25 mg comprimé – LINDILANE

paracétamol 500 mg, codéine phosphate 20 mg comprimé sécable – CLARADOL CODEINE

paracétamol 500 mg, codéine 20 mg comprimé – SUPADOL

paracétamol 500 mg, codéine 30 mg comprimé pelliculé – DAFALGAN CODEINE

paracétamol 500 mg, codéine 30 mg comprimé effervescent sécable – EFFERALGAN CODEINE

paracétamol 600 mg, codéine 50 mg comprimé – KLIPAL CODEINE

Médicaments associant de l'acétylsalicylate et de la codéine par voie orale possédant la même indication :

acétylsalicylate de DL lysine, codéine poudre pour solution buvable – CODEGIC

Médicaments associant avec du paracétamol et du dextropropoxyphène par voie orale possédant les mêmes indications :

paracétamol 400 mg, dextropropoxyphène 30 mg, gélule – DI-ANTALVIC et ses génériques

paracétamol 400 mg, dextropropoxyphène 27 mg, caféine 30 mg, PROPOFAN

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

paracétamol 400 mg, dextropropoxyphène 30 mg, gélule – DI-ANTALVIC B/20

Le plus économique en coût de traitement

paracétamol 500 mg, codéine 20 mg comprimé – SUPADOL

Le dernier inscrit

paracétamol 400 mg, codéine 20 mg, comprimé – PARACETAMOL CODEINE ARROW (JO du 21/04/2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antalgiques associant deux principes actifs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune des études présentées n'inclut des sujets dans l' indication stricte de l'AMM : traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls.

3.1.1 Administration orale à dose unique (douleur aiguë)

Trois études versus placebo, tramadol, paracétamol et ibuprofène ont été réalisées chez 1 197 patients souffrant de douleurs après extraction dentaire.

Dans chaque étude, les patients étaient randomisés en 5 groupes :

- tramadol 75 mg + paracétamol 650 mg,
- tramadol 75 mg,
- paracétamol 650 mg,
- ibuprofène 400 mg,
- placebo

La durée maximale d'évaluation était de 8 heures.

Critères de jugement :

- soulagement par rapport à la douleur initiale sur une échelle de 0 (pas de soulagement) à 4 (soulagement complet) pendant 8 heures (score TOTPAR)
- intensité de la douleur sur une échelle de 0 (intensité nulle) à 3 (douleur sévère) pendant 8 heures (score SPID)
- score composite des deux précédents (SPRID)

Autres critères :

- délai avant la prise de médicament de secours si elle intervient avant la 8^e heure
- délai avant perception du soulagement

Résultats : scores TOTPAR, SPID et SPRID

Etude 1 :

	tramadol 75 mg +paracétamol 650 mg N = 80	tramadol 75 mg N = 78	paracétamol 650 mg N = 80	ibuprofène 400 mg N = 80	placebo N = 79
TOTPAR (moyenne)	13,7	8,1	10,1	13,6	3,7
SPID	5,0	1,8	3,1	5,6	-1,1
SPRID	18,7	10,0	13,1	19,2	2,6

Etude 2 :

	tramadol 75 mg +paracétamol 650 mg N = 80	tramadol 75 mg N = 80	paracétamol 650 mg N = 80	ibuprofène 400 mg N = 80	placebo N = 80
TOTPAR (moyenne)	11,1	5,0	7,5	12,7	2,4
SPID	4,7	0,4	2,9	5,2	-1,5
SPRID	15,8	5,4	10,4	17,9	0,8

Etude 3 :

	tramadol 75 mg +paracétamol 650 mg N = 80	tramadol 75 mg N = 80	paracétamol 650 mg N = 80	ibuprofène 400 mg N = 80	placebo N = 80
TOTPAR (moyenne)	11,4	7,0	8,2	14,6	3,8
SPID	4,4	0,6	2,2	6,7	-2,1
SPRID	15,8	7,5	10,4	21,3	1,7

Autres critères : Absence de prise de médicament de recours avant la 8^e heure

	tramadol + paracétamol	paracétamol	tramadol	ibuprofène	placebo
% sans médicament de recours	28	10	14	26	5

Dans ces 3 études, 2 comprimés de PRIMIZA (soit paracétamol 650 mg + tramadol 75 mg) se révèlent supérieurs au paracétamol seul (650 mg) et au tramadol seul (75 mg) pour le soulagement et la différence d'intensité de la douleur.

Le niveau de soulagement avec PRIMIZA est modéré. Il n'est pas différent de celui observé avec l'ibuprofène 400 mg pour 2 études et inférieur à celui observé avec l'ibuprofène 400 mg pour une étude.

3.1.2 Administration en prises répétées (douleur chronique)

Une étude randomisée, en double aveugle chez 462 malades souffrant de douleurs rhumatologiques d'intensité modérée à intense, recevant pendant un mois toutes les 4 à 6 heures :

- soit 2 comprimés de PRIMIZA
- soit 2 comprimés de 30 mg de codéine + 300 mg de paracétamol

Il n'y a pas de différence entre les deux traitements pour les scores SPID, TOTPAR et SPRID.

Deux études chez 535 malades souffrant de douleurs rhumatologiques ont comparé 1 à 2 comprimés de PRIMIZA versus 1 à 2 comprimés d'ibuprofène 200 mg administrés en fonction de la douleur toutes les 4 à 6 heures, pendant 8 semaines.

Il n'y a pas de différence entre les deux traitements pour les scores SPID, TOTPAR et SPRID.

Dans une méta analyse (complément d'information adressé à la Commission d'AMM), 4 essais cliniques comparent PRIMIZA versus placebo et 4 essais cliniques comparent tramadol versus placebo chez des malades souffrant de douleurs rhumatologiques.

La médiane des doses efficaces est de 4 comprimés de PRIMIZA (150 mg de tramadol + 1300 mg de paracétamol) et de 200 mg ou 400 mg de tramadol.

3.1.3 Conclusion

PRIMIZA permet un soulagement modéré de la douleur.

PRIMIZA a une efficacité antalgique supérieure au tramadol ou au paracétamol seul.

Trois études ont comparé l'efficacité de PRIMIZA et de l'ibuprofène 400 mg.

Il n'y a pas de différence entre PRIMIZA et ibuprofène pour 2 études mais PRIMIZA a une efficacité inférieure à l'ibuprofène 400 mg pour une étude.

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre PRIMIZA et ibuprofène 200 mg ni entre PRIMIZA et 300 mg de paracétamol + 30 mg de codéine pour les douleurs chroniques.

3.2. Effets indésirables

18 études cliniques (9 en dose unique et 9 en dose répétée) chez 2836 malades traités par l'association tramadol/paracétamol :

	% 65 ans	entre 65 et 75 ans	75 ans
Répartition en fonction de l'âge	74 %	19 %	6 %

996 malades (35 %) ont reçu le traitement pendant moins de 7 jours.

Les effets indésirables (62 % des malades) relèvent des propriétés opioïdiques du tramadol : nausées, somnolence, vomissement, vertiges, céphalées, constipation. Les effets indésirables observés sont des effets connus et attendus de chacun des constituants pris seul.

469 malades (17 %) ont interrompu PRIMIZA en raison des effets indésirables.

Dans les études à dose unique et répétée, la constipation et la somnolence sont observées plus fréquemment avec PRIMIZA qu'avec l'ibuprofène et moins fréquemment avec PRIMIZA qu'avec l'association paracétamol/codéine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La douleur se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention en fonction de l'intensité de la douleur.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux antalgiques utilisés pour les douleurs modérées à intenses.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour les douleurs d'intensité modérée à intense, PRIMIZA permet de réduire la dose de tramadol nécessaire pour obtenir un effet antalgique équivalent et ainsi de réduire la fréquence des effets secondaires de type morphinique induit par le tramadol.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription 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.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 65 %