

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable
Flacon de 10 ml

Laboratoires THERAPLIX

chlorhydrate de tramadol

Liste I

Date de l'AMM : 3 juillet 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de tramadol

1.2. Originalité

Il s'agit d'un antalgique opiacé (palier II de l'OMS) qui peut être prescrit chez l'enfant à partir de 3 ans.

1.3. Indication

Traitement des douleurs modérées à intenses.

1.4. Posologie

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

Voie orale.

Posologie

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

La dose antalgique efficace la plus faible doit être recherchée.

La posologie habituelle est de 1 mg/kg à 2 mg/kg par prise, 3 à 4 fois par jour, soit pour 10 kg, 4 à 8 gouttes par prise.

Une dose maximale de 8 mg/kg par jour doit être respectée.

Une goutte contient 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol (sachant que 1 ml = 100 mg = 40 gouttes).

A titre indicatif, les posologies habituelles sont les suivantes :

Poids (âge approximatif)	Nombre de gouttes par prise	
	1 mg/kg	2 mg/kg
15 kg (environ 3 ans)	6 gouttes	12 gouttes
20 kg (environ 6 ans)	8 gouttes	16 gouttes
30 kg (environ 9 ans)	12 gouttes	24 gouttes
45 kg (environ 12 ans)	18 gouttes	36 gouttes
50 kg (environ 15 ans)	20 gouttes	40 gouttes

Ne pas dépasser 100 mg par prise et 400 mg par jour même si le poids est supérieur à 50 kg.

- En cas d'insuffisance hépatique :
réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures).
- En cas d'insuffisance rénale :
Augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min).
Eviter d'utiliser le tramadol si la clairance de la créatinine est < 10 ml/min.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

N : Système nerveux
 02 : Analgésiques
 A : Opioïdes
 X : Autres opioïdes
 02 : Tramadol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Spécialités à base de codéine :

- codéine - sirop CODENFAN 1 mg/ml (enfants à partir de 1 an)
- paracétamol 400 mg, codéine 20 mg, comprimé sécable - CODOLIPRANE ENFANT 400 mg / 20 mg (enfants à partir de 6 ans)
- paracétamol 500 mg, codéine 30 mg - comprimé effervescent EFFERALGAN CODEINE 500 mg/ 30 mg (réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 15 kg soit environ 3 ans).

Spécialités à base de tramadol :

- 1) *chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans*
 - CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé à libération prolongée
 - TOPALGIC LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé à libération prolongée
- 2) *chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans*
 - ZUMALGIC 100 mg, comprimé effervescent
 - TAKADOL 100 mg, comprimé effervescent
 - TRAMADOL LEURQUIN MEDIOLANUM 100 mg, comprimé effervescent (non commercialisé)
 - COVALAN 50 mg, comprimé (non commercialisé)
 - CONTRAMAL 50 mg, gélule, TOPALGIC 50 mg, gélule et leurs génériques

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
paracétamol 500 mg, codéine 30 mg - comprimé effervescent EFFERALGAN
CODEINE 500 mg/ 30 mg B/16

Le plus économique en coût de traitement
Ne peut être précisé du fait des variations de posologie inter-individuelles et entre les spécialités.

Le dernier inscrit
paracétamol 400 mg, codéine 20 mg, comprimé sécable - CODOLIPRANE
ENFANT 400 mg / 20 mg (JO du 30/06/1999)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antalgiques de palier II de l'OMS

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3 études visant à démontrer l'efficacité et la tolérance du tramadol ont été réalisées.

1) Etude comparative versus paracétamol

Cette étude randomisée en double aveugle a comparé, sur une période de 3 jours l'efficacité et la tolérance du tramadol et du paracétamol en péri opératoire chez 50 enfants âgés de 2 à 9 ans, après une amygdaléctomie.

Les groupes recevaient soit :

- tramadol : 3mg/kg en IV en préopératoire, puis 2,5 mg/kg en solution buvable, en post-opératoire 6 et 12 heures après l'intervention, 3 fois par jour à J2 et J3.
- paracétamol : propacétamol 30 mg/kg en IV en préopératoire puis, en post-opératoire, 15 mg/kg de paracétamol par voie rectale 6 et 12 heures après l'intervention, 3 fois par jour à J2 et J3.

Critères de jugement : évaluation de la douleur

- à 1 heure et 1,5 heure : évaluation sur l'échelle CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) de 0 (pas de douleur) à 13 (douleur maximale)
- à 2, 4 et 6 heures : évaluation dans le service hospitalier sur une échelle à 5 points (1 : pas de douleur à 5 : douleur sévère)
- à 24, 48 et 72 heures : évaluation au domicile du patient sur une échelle à 5 points (1 : pas de douleur à 5 : douleur sévère)

Résultats : intensité de la douleur en fonction du temps

	tramadol (N=25)	propacétamol puis paracétamol (N=25)
Moyenne des scores CHEOPS (de 1 à 13)		
1h 1,5 h	6,5 ±1,6 5,9 ±1,6	8,6 ±2,1 7,3 ±2,4
Moyenne des scores (de 1 à 5)		
2h (échelle de 1 à 5)	1,1 ±0,3	1,4 ±0,7
4h (échelle de 1 à 5)	1,2 ±0,5	1,8 ±0,8
6h (échelle de 1 à 5)	1,4 ±0,5	1,9 ±0,9
24h (échelle de 1 à 5)	1,4 ±0,6	2,5 ±0,7
48h (échelle de 1 à 5)	1,3 ±0,5	2,6 ±1,0
72h (échelle de 1 à 5)	1,2 ±0,4	2,3 ±0,9
Nombre de patients avec un score CHEOPS 7 ou intensité de la douleur 3		
1h	9	19
1,5 h	2	11
2h	0	3
4h	1	6
6h	1	6
24h	1	11
48h	0	12
72h	0	8
Nombre de patients avec un score CHEOPS <7 ou intensité de la douleur <3		
1h	16	6
1,5 h	23	14
2h	25	22
4h	24	19
6h	24	19
24h	24	14
48h	25	13
72h	25	17

Les moyennes des scores CHEOPS et des scores d'intensité de la douleur évaluée dans le service hospitalier et au domicile ont été plus basses dans le groupe tramadol 7,5 mg/kg/j que dans le groupe paracétamol 45 mg/kg/j (la dose recommandée de paracétamol est de 60 mg/kg/j) à chaque évaluation ($p < 0,0001$).

2) Etude non comparative

Une étude en ouvert a évalué pendant 3 jours l'effet antalgique et la tolérance du tramadol (Voie IM, IV, gouttes orales, gélules, suppositoires) administré en per et post-opératoire chez 345 enfants âgés de 1 à 16 ans ayant des douleurs d'origines

diverses (chirurgie digestive, urogénitale, traumatologique, de malformations congénitales, du kyste hydatique).

Critère de jugement : intensité de la douleur post-opératoire mesurée sur une échelle verbale simple en 4 points dès l'apparition de la douleur puis toutes les heures pendant 24 heures.

Une heure après l'intervention chirurgicale, 57 % des patients n'avaient plus de douleur, 4 % avaient une douleur légère à modérée et 39 % n'étaient pas évaluable. Selon l'évaluation globale de l'investigateur, un effet antalgique du tramadol a été observé chez 94 % des enfants.

3) Administration unique en préopératoire (hors indication de l'AMM) :

Une étude monocentrique en double aveugle contre placebo a évalué l'efficacité et la tolérance du tramadol solution buvable associé au midazolam chez 60 enfants âgés de 3 à 8 ans sur des extractions dentaires.

Les patients recevaient en dose unique 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie soit :

- tramadol (1,5 mg/kg) + midazolam (0,5 mg/kg)
- placebo + midazolam (0,5 mg/kg)

Critères de jugement : absence de traitement d'appoint dans les 2 premières heures après l'intervention et un score sur l'échelle de mimique inférieur à 40 (échelle des 6 visages transcrite de 0 à 100 – Oucher Face Pain Score OFPS)

L'association tramadol + midazolam a été plus efficace que l'association placebo + midazolam sur les critères d'analgesie et de non recours à un traitement d'appoint dans les 2 premières heures après l'intervention.

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables notifiés n'ont différé ni en nature ni en fréquence des effets indésirables survenant chez l'adulte.

Il a notamment été observé : nausées, vomissements, constipation, manifestations cutanées, sudation.

3.3. Conclusion

Sur la base des données disponibles, il est difficile de situer TOPALGIC par rapport à ses comparateurs :

- Il n'existe de données comparatives directes ni entre tramadol solution buvable et codéine solution buvable, ni entre tramadol et paracétamol+codéine
- La comparaison versus paracétamol est peu pertinente.
- l'étude en ouvert est non comparative et de méthodologie fragile
- la dernière étude n'a pas été réalisée dans l'indication de l'AMM.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

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

Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention selon l'intensité de la douleur.

Il existe peu d'alternatives d'antalgiques de palier II chez l'enfant où le besoin thérapeutique est important.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité est un complément de gamme justifié qui apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux spécialités à base de tramadol.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon la recommandation de l'ANAES «Evaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans » (mars 2000):

« La prescription initiale dépend du niveau de la douleur :

- une douleur légère sera traitée en première intention par un antalgique de palier I
- une douleur modérée sera traitée en première intention par un antalgique de palier I ou II
- une douleur intense sera traitée en première intention par un antalgique de palier II ou III
- une douleur très intense sera traitée en première intention par un antalgique de palier III ».

TOPALGIC est un antalgique de palier II, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses, en première intention.

Il peut être administré en cas d'inefficacité des antalgiques de palier I prescrits aux doses maximales usuelles.

Afin d'obtenir des effets antalgiques synergiques, il peut être associé au paracétamol.

4.4. Population cible

La population cible relevant de l'indication « douleurs modérées à intenses » est difficile à estimer, compte-tenu du manque de données épidémiologiques précises.

D'après l'enquête ESPS 2000 réalisée par le CREDES (2001), 2 % des moins de 16 ans déclarent souffrir de douleurs fréquentes importantes. Sous l'hypothèse que les douleurs « fréquentes importantes » peuvent être assimilées à des douleurs modérées à sévères, l'extrapolation de ces données aux enfants de plus de 3 ans et aux adolescents conduit à une estimation du nombre de personnes avec des douleurs modérées à intenses de l'ordre de 200 000.

4.5. 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.

4.5.1 Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%