

AVIS DE LA COMMISSION

20 février 2002

Nouvel examen de la spécialité :

RELPAK 20 mg, comprimé pelliculé

RELPAK 40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 2, 6 et 10 sous plaquettes thermoformées

Laboratoires PFIZER

élériptan

Liste I

Date de l'AMM : 10 octobre 2001

Motifs de la demande :

- Inscription sécurité sociale et collectivités pour les boîtes de 2 et 6 comprimés.
- Inscription Collectivités pour la boîte de 10 comprimés.

Suite aux observations du laboratoire l'avis de la Commission du 9 janvier 2002 est modifié selon le texte ci-après.

Secrétariat de la Commission – AFSSaPS- Unité Transparence

AVIS DE LA COMMISSION

9 janvier 2002

20 février 2002

RELPAK 20 mg, comprimé pelliculé
RELPAK 40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 2, 6 et 10 sous plaquettes thermoformées

Laboratoires PFIZER

élériptan

Liste I

Date de l'AMM : 10 octobre 2001

Motifs de la demande :

- Inscription sécurité sociale et collectivités pour les boîtes de 2 et 6 comprimés.
- Inscription Collectivités pour la boîte de 10 comprimés.

1 - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1 Principe actif : élétriptan

1.2 Originalité : l'élétriptan est un nouveau principe actif, agoniste sélectif des récepteurs 5HT 1b/1d .

1.3 Indication thérapeutique :

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

1.4 Posologie et mode d'administration:

Le comprimé d'élétriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Il n'a pas été démontré que le comprimé d'élétriptan pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi l'élétriptan ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Le comprimé d'élétriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau.

- Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose initiale recommandée est de 40mg.

En cas de récurrence de la céphalée dans les 24 heures : si après soulagement de la crise initiale, la céphalée réapparaît, une prise supplémentaire de la même dose d'élétriptan a démontré son efficacité dans le traitement de la récurrence.

Si une seconde dose est nécessaire, un délai minimal de 2h doit être respecté entre les deux prises.

En cas d'absence de réponse : si le patient n'est pas soulagé dans les deux heures suivant la première prise d'élétriptan, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise dans la mesure où les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité d'une seconde dose.

Les essais cliniques ont démontré que les patients ne répondant pas au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour les crises ultérieures.

Les patients qui n'obtiennent pas une efficacité satisfaisante avec une dose de 40mg (par exemple : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités de manière efficace à une posologie de 80mg (2 x 40mg) au cours des crises ultérieures de migraine. Une deuxième dose de 80mg ne doit pas être prise dans les 24h.

La dose quotidienne ne doit pas excéder 80mg.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan chez le patient âgé de plus de 65ans n'ont pas été évaluées de manière systématique en raison du faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Adolescent (de 12 à 17 ans) et enfant (6 à 11ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan n'ont pas été établies dans cette population, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée dans cette classe d'âge.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Aucune donnée n'étant disponible avec l'élétriptan chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave, l'usage de ce médicament est contre-indiqué chez ce type de patients.

Insuffisance rénale :

Les effets de l'élétriptan sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'instaurer le traitement à une posologie initiale de 20mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou modérée. La posologie quotidienne maximale ne devra pas dépasser 40mg ; l'élétriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

1.5 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité orale absolue de l'élétriptan chez l'homme et chez la femme est d'environ 50%. Le Tmax moyen est de 1,5 heures.

Des études in vitro indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome hépatique P450.

La demi-vie plasmatique de l'élétriptan est d'environ 4 heures.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC (2001) :

Le principe actif peut être rattaché à :

| | | |
|----|---|--|
| N | : | système nerveux |
| 02 | : | analgésiques |
| C | : | antimigraineux |
| C | : | agonistes sélectifs des récepteurs 5 HT1 |

2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués dans le traitement de la crise de migraine : AINS et antalgiques ; dérivés de l'ergot de seigle, seuls ou en association ; triptans.

2.3 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Les agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 :

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)

2.4 Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

2.4.1 le premier en nombre de journées de traitement:

ZOMIG 2,5mg

2.4.2 le plus économique en coût de traitement :

IMIGRANE 50mg

2.4.3 le dernier inscrit :

ZOMIG 2,5mg Boîte de 12 comprimés

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, après traitement, une migraine d'intensité faible ou nulle.

1. Essais élétriptan versus sumatriptan :

1^{er} essai (n= 774)

Critère d'efficacité primaire : soulagement de la douleur à 1h

| | Elétriptan 40mg | Elétriptan 80mg | Sumatriptan 50mg | Sumatriptan 100mg | Placebo |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Soulagement à 1 heure | 52/172 (30%) | 58/157 (37%) a | 43/177 (24%) | 44/165 (27%) | 10/82 (12%) |
| Soulagement à 2 heures | 108/169 (64%)a,b | 107/160 (67%)a,b | 88/176 (50%) | 85/160 (53%) | 25/80 (31%) |
| Disparition douleur à 2h | 52/169 (31%)a,b | 59/160 (37%)a,b | 33/176 (19%) | 29/160 (18%) | 3/80 (4%) |
| Récurrence | 21/109 (19%) | 17/105 (16%) | 23/89 (26%) | 25/92 (27%) | 6/24 (25%) |
| EI d'intensité sévère liés au traitement | 5 | 11 | 4 | 7 | 2 |

a : p < 0,05 versus sumatriptan 50mg

b : p < 0,05 versus sumatriptan 100mg

EI : Effet Indésirable

2ème essai : n= 692

Critère d'efficacité primaire : soulagement de la douleur à 2h

Résultats :

| | Elétriptan 40mg | Elétriptan 80mg | Sumatriptan 100mg | Placebo | P (élétriptan vs sumatriptan) |
|---|--------------------|--------------------|----------------------|------------------|----------------------------------|
| Soulagement à 2 heures | 76/117 (65%) | 91/118 (77%) | 63/115 (55%) | 30/126 (24%) | NS (40mg) p<0,05 (80mg) |
| Disparition douleur à 2h | 34/117 (29%) | 44/118 (37,2%) | 27/115 (23,4%) | 7/126 (5,5%) | NS (40mg) p<0,05 (80mg) |
| Récurrence | 28/83 (33,7%) | 32/101 (31,6%) | 23/70 (32,8%) | 8/35 (22,8%) | NS (40mg) NS (80mg) |
| Effets indésirables liés au traitement | 33/136 (24,3%) | 53/141 (37,6%) | 37/129 (28,7%) | 11/142 (7,7%) | NS (40mg) NS (80mg) |

NS : non significatif

3 ème essai : n=788

Critère d'efficacité primaire : soulagement de la douleur à 1h

Critères d'efficacité secondaire : soulagement de la douleur à 2h

Résultats :

| | Elétriptan 40mg | Elétriptan 80mg | Sumatriptan 50mg | Placebo | P (élétriptan vs sumatriptan) |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|----------------------------------|
| Soulagement à 1 heure | 38/176 (22%) | 61/174 (35%) | 48/177 (27%) | 20/89 (22%) | NS (40mg) NS (80mg) |
| Soulagement à 2 heures | 109/175 (62%) | 119/170 (70%) | 98/175 (56%) | 34/86 (40%) | NS (40mg) p=0,004 (80mg) |
| Disparition douleur à 1h | 9/176 (5%) | 10/174 (6%) | 10/177 (6%) | 2/89 (2%) | NS (40mg) NS (80mg) |
| Disparition douleur à 2h | 34/175 (19%) | 45/170 (26%) | 31/175 (18%) | 8/86 (9%) | NS (40mg) p=0,04 (80mg) |
| Récurrence | 7/108 (6%) | 9/120 (8%) | 6/97 (6%) | 7/36 (19%) | NS (40mg) NS (80mg) |

Efficacité :

Le gain thérapeutique de l'élétriptan 40mg par rapport au sumatriptan 50mg sur la disparition de la douleur à 2 heures est de 12 points dans une étude (différence significative) et de 1 point dans une autre (non significative).

Dans les trois études, le taux de récurrence n'apparaît pas différent entre l'élétriptan 40mg et le sumatriptan 50mg.

La dose de 80mg d'élétriptan apparaît plus efficace que le sumatriptan 100mg (+ 14 à 18 points sur la disparition de la douleur à 2h) mais les effets secondaires sont significativement plus importants dans le groupe élétriptan 80mg que dans le groupe sumatriptan 100mg (38,6% versus 26,5%). Cette posologie n'est pas la posologie recommandée en première intention.

Effets indésirables :

Le profil des effets indésirables est celui des autres triptans : les effets les plus fréquents sont : généraux (asthénie, douleurs thoraciques), digestifs (nausées et vomissements, bouche sèche) , neurologiques (vertiges, somnolence, paresthésies)

L'incidence globale des effets indésirables liés à l'élétriptan 40 mg a été plus importante par rapport au sumatriptan 50mg (27,7% versus 21,3%). Cependant, aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Le nombre d'arrêts de traitement liés au produit était de 4 dans le groupe élétriptan 40mg, de 8 dans le groupe élétriptan 80mg et de 2 dans chacun des groupes sumatriptan 50mg, 100mg et placebo.

L'incidence globale des effets indésirables sous élétriptan est dose dépendante (27,7% pour l'élétriptan 40mg et 38,6% pour l'élétriptan 80mg).

2. Essai élétriptan 40 et 80 mg versus zolmitriptan 2,5mg_(n=1587 patients)

Critère d'efficacité primaire : soulagement de la douleur à 2h

| Efficacité | Elétriptan 40mg | Elétriptan 80mg | Zolmitriptan 2,5mg | Placebo | p |
|--|-----------------|-----------------|--------------------|----------------|------------------------------------|
| Soulagement à 2 heures | 229/359 (64%) | 265/360 (74%) | 224/376 (60%) | 30/135 (22%) | p=0,0001 (80mg) p=0,19 (40mg) |
| Disparition douleur à 2h | 115/359 (32%) | 157/360 (44%) | 99/376 (26%) | 8/135 (6%) | p<0,0001 (80mg) p=0,0696 (40mg) |
| Récurrence | 65/225 (29%) | 84/253 (33%) | 83/218 (38%) | 16/31 (52%) | p=0,27 (80mg) p=0,0409 (40mg) |
| Effets indésirables | | | | | p |
| Nombre de patients ayant présentés un EI | 117/392 (29,9%) | 168/396 (42,4%) | 137/405 (33,8%) | 57/144 (39,6%) | NS (40mg) p<0,05 (80mg) |
| Nombre de patients ayant présenté un EI lié au traitement | 66/392 (16,9%) | 108/396 (27,3%) | 67/405 (16,5%) | 13/144 (9%) | NS (40mg) p = 0,0032 (80mg) |
| Nombre de patients ayant présenté un EI d'intensité sévère (toutes causes) | 5/392 (1,27%) | 26/396 (6,56%) | 15/405 (3,7%) | 2/144 | p = 0,028 (40mg) |
| Nombre de patients ayant présenté un EI d'intensité sévère lié au traitement | 3/392 (0,76%) | 16/392 (4,08%) | 7/405 (1,72%) | 1/144 | NS (40mg) NS (80mg) |
| Nombre de patients ayant présenté des douleurs thoraciques liées au traitement | 9/392* | 13/396 | 1/405 | | P = 0,002 (80mg) p=0,02 (40mg) |

* (dont 2 sévères)

Il n'y a pas de différence significative sur le soulagement ou la disparition de la douleur à 2 heures, ni sur la fréquence des effets indésirables entre l'élétriptan 40mg et le zolmitriptan 2,5mg.

Dans cette étude et à la dose la plus élevée (80mg) les effets de l'élétriptan s'installent plus rapidement que pour le zolmitriptan.

La différence d'efficacité sur le soulagement et la disparition de la douleur à 2 heures est significative pour l'élétriptan 80mg par rapport au zolmitriptan 2,5mg mais les effets secondaires sont plus nombreux (27,3% versus 16,5%) y compris pour les douleurs thoraciques (13/396 douleurs thoraciques dont 3 sévères versus 1/405 d'intensité modérée).

L'élétriptan 40mg est supérieur au zolmitriptan 2,5mg sur la récurrence.

3. Essai élétriptan 40 mg versus naratriptan 2,5 mg (n= 478)

Critère d'efficacité principal : soulagement de la douleur à 2h

| | Elétriptan 40mg | Naratriptan 2,5mg | Placebo | P (élétriptan versus Naratriptan) |
|--|-----------------|-------------------|-------------|-----------------------------------|
| Soulagement à 2 heures | 103/184 (56%) | 81/191 (42%) | 28/89 (31%) | 0,0064 |
| Disparition douleur à 2h | 65/184 (35%) | 35/191 (18%) | 17/89 (19%) | 0,0002 |
| Récurrence | 26/91 (29%) | 18/68 (26%) | 7/25 (28%) | 0,7696 |
| Effets indésirables (lié au ttt) en % de patients | 50/192(26%) | 32/199 (16%) | 15/92 (16%) | 0,001 |
| Nombre de patients ayant présenté un EI d'intensité sévère (lié ttt) | 5/192 | 0/199 | 2/92 | |
| Douleur thoracique (liée ttt) | 1/192** | 1/192 | 0 | |

** d'intensité faible à modéré

L'élétriptan 40mg apparaît significativement supérieur au naratriptan 2,5 mg pour le soulagement de la douleur à 2 heures et la disparition de la céphalée à 2 h (gain thérapeutique de 14 points et 17 points respectivement). Le taux de récurrence n'est pas différent entre les deux produits.

Les effets indésirables, y compris les effets indésirables d'intensité sévère, sont moins fréquents sous naratriptan que sous élétriptan 40mg (16% versus 26%).

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'élétriptan est une spécialité de deuxième intention dans le traitement de la migraine.

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

RELPAX n'apporte pas d' Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux triptans de comparaison.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

La dose initiale recommandée est de 40mg.

La posologie de 80mg d'élétriptan ne peut être envisagée qu'en cas d'absence de réponse avec bonne tolérance au cours de 2 crises antérieures sur 3 traitées par 40mg.

4.4 Population cible

La population cible de RELPAX 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 RELPAX 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 RELPAX 20 et 40mg, Boîte de 2 et 6 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription de RELPAX 20 et 40mg, Boîte de 10 sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.2 Conditionnement :

- le conditionnement en boîte de 2 permet le traitement d'une crise par mois
- le conditionnement en boîte de 6 permet le traitement de 3 crises par mois

4.5.3 Taux de remboursement : 65%