



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

[Consulter](#)





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2006

TRAMADOL SANOFI AVENTIS FRANCE L.P. 100 mg, comprimé à libération prolongée (PRISE QUOTIDIENNE)

plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 15 comprimé(s) : 367 871-9

TRAMADOL SANOFI AVENTIS FRANCE L.P. 200 mg, comprimé à libération prolongée (PRISE QUOTIDIENNE)

plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 15 comprimé(s) : 367 942-3

TRAMADOL SANOFI AVENTIS FRANCE L.P. 300 mg, comprimé à libération prolongée (PRISE QUOTIDIENNE)

plaquettes thermoformées PVC polyéthylène (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium de 15 comprimé (s) : 368 091-7

Laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE

chlorhydrate de tramadol

liste I

Date de l'AMM : 02 février 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de tramadol

1.2. Originalité

Complément de gamme des spécialités TOPALGIC à base de tramadol.

Ces spécialités sont présentées sous une forme à libération prolongée permettant une administration unique journalière.

1.3. Indications

Traitement des douleurs modérées à sévères.

1.4. Posologie

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

Les comprimés ne devront pas être fractionnés ni mâchés et devront être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson indépendamment des repas.

Sauf prescription contraire, Tramadol Sanofi Aventis France L.P. devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans :

La dose initiale est de 100 mg une fois par jour, la dose habituelle est de 200 mg une fois par jour, à prendre de préférence le soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 300 mg ou 400 mg, par palier de 100 mg.

La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Tramadol Sanofi Aventis France L.P. ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par Tramadol Sanofi Aventis France L.P. est nécessaire compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si et dans quelle mesure la poursuite du traitement est nécessaire.

Enfants

Tramadol Sanofi Aventis France L.P. n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.

Patients âgés

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés (jusqu'à un âge de 75 ans), en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, en l'absence de données d'efficacité et de sécurité disponibles, ce traitement n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale / dialyse et insuffisance hépatique

Tramadol Sanofi Aventis France L.P. n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et/ou

hépatique modérée à sévère en l'absence de données d'efficacité et de sécurité disponibles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N : Système nerveux
N02 : Analgésiques
N02A : Opioïdes
N02AX : Autres opioïdes
N02AX02 : tramadol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Spécialités à base de tramadol à libération prolongée :

- MONOCRIXO[®] LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, gélule à libération prolongée (B/15)
- ZAMUDOL[®] LP 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, gélule à libération prolongée
- CONTRAMAL[®] LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
- TOPALGIC[®] LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres opioïdes indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité du TRAMADOL LP une prise par jour repose sur une étude pivot ayant servi de base à l'obtention de l'AMM (MDT3-001).

La tolérance a été évaluée dans deux études (MDT3-001-E1-A1 et MDT3-004).

Etude pivot MDT3-001 (non publiée)

Etude randomisée, double aveugle ayant eu pour objectif de démontrer la non-infériorité du Tramadol LP une prise par jour par rapport au Tramadol LP en 2 prises par jour dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou chez 431 patients.

Le traitement s'est déroulé en trois phases :

- Arrêt des traitements antalgiques antérieurs pendant une durée d'au moins cinq demi-vies de ces traitements,
- Phase de titration (4 à 12 jours) : augmentation ou réduction progressive de la posologie par paliers de 100 mg tous les deux à trois jours, jusqu'à obtention de la dose optimale sur le plan de l'efficacité et de la tolérance, comprise entre 100 à 400 mg par jour.
- Phase de maintien à posologie fixe du traitement pendant 12 semaines.

Durée du traitement : 3 mois.

Critères d'inclusion :

- homme ou femmes de 40 à 75 ans ayant une arthrose du genou (diagnostiquée selon les critères de la classification de l'American College of Rheumatology),
- vitesse de sédimentation <40 mm/h,
- indice WOMAC¹ (douleur, raideur et fonction) ≥150 mm,
- arrêt des traitements antalgiques précédents,

Critères de non inclusion :

- patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, d'autres pathologies rhumatismales, une arthrose secondaire,
- patients ayant en échec thérapeutique au Tramadol, ou ayant arrêté ce traitement à cause d'événements indésirables (EI),
- patients présentant des antécédents de convulsions ou prenant des traitements susceptibles de diminuer le seuil épileptogène.

Critère principal d'évaluation : Indice de WOMAC

Analyse statistique sur le critère principal :

Tramadol LP 1 prise/j pouvait être considéré comme non-inférieur au Tramadol LP 2 prises/j si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de l'amélioration moyenne des scores WOMAC entre les 2 traitements était supérieure au seuil de -15%.

Résultats : analyse en Per Protocole

Population Per Protocole : 314 patients - Tramadol LP 1 prise/j (n =161), Tramadol LP 2 prises/j (n =153).

	Tramadol LP 1 prise/j n=215	Tramadol LP 2 prises/j n=215	
Variation de l'indice de WOMAC entre l'évaluation initiale et la fin de la période d'entretien (J84) (moyenne±SD)	58,3±29,9	58,7±27	95%CI [-7,67;3,82]

L'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne des scores WOMAC entre les traitements a été de (-7,67% ; 3,82%) démontrant la non-infériorité du Tramadol LP 1 prise par jour par rapport au Tramadol 2 prises par jour.

Commentaires :

La commission de la transparence note que la population choisie pour l'étude, patients présentant une arthrose du genou est inappropriée dans la mesure où la douleur de l'arthrose est essentiellement une douleur mécanique diurne. L'intérêt d'une forme 24 heures est donc discutable dans l'arthrose.

De plus, la commission note que les patients de plus de 75 ans n'ont pas été inclus dans cette étude.

3.2. Tolérance

L'évaluation de la tolérance s'appuie, d'une part sur l'étude pivot (étude MDT3-001-E1) ayant comparé à 3 mois le Tramadol LP 1/j au Tramadol LP 2/j, d'autre part sur deux études non comparatives :

¹ WOMAC OA index : Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index. Il comporte 24 questions évaluant la douleur, la raideur et la fonction. Il peut varier de 0 à 500 points.

- Etude MDT3-001-E1-A1 (extension de 9 mois de l'étude pivot)
- Etude MDT3-004

Etude pivot MDT3-001-E1

430 patients ont été traités. La dose médiane reçue a été de 200 mg dans les deux groupes.

L'incidence des effets indésirables a été comparable pour les 2 traitements : 81% dans le groupe Tramadol LP 1 prise/j versus 79% Tramadol LP 2 prises/j. Toutefois, il a été observé plus de somnolences mais moins de vertiges et de vomissements sous Tramadol LP une prise par jour que sous TRAMADOL LP deux prises par jour.

Effets indésirables (%)	Tramadol LP 1 prise/j n=215	Tramadol LP 2 prises/j n=215
Vertiges	55 (26)	79 (37)
Nausée	70 (33)	73 (34)
Constipation	73 (34)	65 (30)
Somnolence	65 (30)	46 (21)
céphalée	27 (13)	38 (18)
Vomissement	18 (8)	31 (14)
Faiblesse musculaire	24 (11)	31 (14)

Le nombre d'arrêts de traitements dus à un effet indésirable a été de 19 dans le groupe Tramadol LP 1 prise /j versus 22 dans le groupe Tramadol LP 2 prises /j.

Etude MDT3-001-E1-A1 (extension de 9 mois de l'étude pivot)

Deux cent trente huit patients issus de l'étude pivot ont été suivis en ouvert pendant 9 mois. Parmi eux, 221 patients ont reçu le traitement au moins pendant 3 mois et 211 patients (88,7%) ont été traités pendant les 9 mois de l'étude.

Parmi les 238 patients de l'étude, 63,9% ont présenté au moins un événement indésirable au cours de l'étude et 6,7% ont eu un événement indésirable considéré par l'investigateur comme sévère. Un arrêt de traitement a été consécutif à un événement indésirable chez 2,9% des patients. Il n'y a eu aucun décès.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles digestifs (constipation (18,9%) et nausées (18,9%)) et des troubles neurologiques (vertiges (16,8%), somnolence (15,1%) et céphalées (10,5%).

Etude MDT3-004

Cette étude a eu pour objectif d'étudier la tolérance du Tramadol 1 prise/j à la posologie de 300 mg par jour à 6 mois ou à 12 mois.

Sur les 392 patients inclus, 88,3% ont présenté un événement indésirable au cours de l'étude (dont 81% liés au traitement). Les effets indésirables ont été essentiellement digestifs (constipation, nausées, vomissements), neurologiques (vertiges, somnolence, céphalées) ou infectieux.

Conclusion

La forme à une prise par jour a une tolérance similaire à celle de la forme à 2 prises par jour.

3.3. Conclusion

La non-infériorité de l'effet antalgique du Tramadol LP prise quotidienne par rapport à celui du Tramadol LP deux prises par jour a été mise en évidence dans une étude réalisée chez 431 patients atteints de gonarthrose.

Les effets indésirables notifiés dans les études cliniques n'ont pas différé des effets indésirables connus du tramadol. Le profil de tolérance de la forme à une prise par jour a été similaire à celui de la forme à 2 prises par jour.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges, observés chez plus de 10% des patients. Cependant, la commission note que 88,3% des patients traités par 300 mg de tramadol en une prise par jour ont eu un effet indésirable dans l'étude référencée ci-dessus.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs modérées à sévères entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité /effets indésirables est moyen du fait de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, en particulier nausées, vertiges, somnolence, constipation.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention selon l'affection en cause et l'intensité de la douleur.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les douleurs modérées à sévères est difficilement quantifiable et peut être considéré comme modéré (dans la mesure où elles sont fréquentes et peuvent entraîner un retentissement sur la qualité de vie des patients).

L'amélioration de la prise en charge de la douleur fait partie des objectifs du GTNDO¹. Toutefois, ce besoin est en partie couvert par les antalgiques existants. De plus, compte tenu des alternatives disponibles et au vu des effets indésirables relevés avec le Tramadol, aucun impact en termes de morbidité n'est attendu de ces spécialités.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités TRAMADOL SANOFI AVENTIS LP.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux autres spécialités à base de tramadol.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le Tramadol LP est un antalgique opioïde faible qui doit être réservé aux douleurs chroniques. Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol devra 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 forme à libération prolongée en une prise quotidienne du tramadol n'a d'intérêt que chez les patients présentant des douleurs continues persistantes et stables au cours des 24 heures ce qui ne constitue pas le cas habituel des patients ayant une arthrose. Par ailleurs, cette forme ne permet pas de réaliser le titrage, en particulier d'augmenter l'intervalle entre les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

¹ * Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS) 2003

Concernant le dosage à 300 mg, la commission rappelle que selon le RCP, la posologie journalière maximale est de 400 mg sauf circonstances cliniques particulières.

En l'absence de données d'efficacité et de tolérance disponibles, ces spécialités ne sont pas recommandées chez les patients âgés de plus de 75 ans.

4.4. Population cible

La population cible relevant de l'indication « douleurs modérées à intenses chez l'adulte et les enfants de plus de 12 ans » est difficile à estimer, compte-tenu du manque de données épidémiologiques précises.

La forme LP s'adresse plus particulièrement aux patients ayant des douleurs chroniques diurnes et nocturnes.

D'après l'enquête ESPS 2000 réalisée par le CREDES (2001), 10 % des 16-39 ans, 21 % des 40-64 ans et 30 % des plus de 65 ans déclarent souffrir de douleurs fréquentes importantes. L'extrapolation de ces données aux adultes de plus de 12 ans conduit à une estimation du nombre de personnes avec des douleurs modérées à intenses de l'ordre de 8,8 millions. La proportion de patients ayant des douleurs continues, diurnes et nocturnes nécessitant un traitement par Tramadol LP prise quotidienne est difficile à estimer.

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%