

**HAUTE AUTORITE DE SANTE - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE – avis du 7 novembre 2007 - TIGREAT 2,5 mg, comprimés pelliculés** Boîte de 2 (CIP : 357 553-4) Boîte de 6 (CIP : 357 554-0) Boîte de 12 (CIP : 361 564-7). **A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL.** Frovatriptan. Liste I. Date de l'AMM : 11 septembre 2001. Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. **1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT 1.1. Principe actif :** Frovatriptan (succinate monohydraté). **1.2. Indication :** Traitement aigu de la phase céphalalgique des crises migraineuses avec ou sans aura. **1.3. Posologie : Adulte (18 à 65 ans) :** La dose recommandée est de un comprimé à 2,5 mg de frovatriptan. Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises. La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures. **Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :** Il n'existe pas de données d'utilisation du frovatriptan chez les enfants et les adolescents. Son utilisation dans cette classe d'âge n'est donc pas recommandée. **Patient âgé (de plus de 65 ans) :** Les données chez les sujets de plus de 65 ans restent limitées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients ne peut pas être recommandée. **Insuffisant rénal :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de frovatriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. **2. MEDICAMENTS COMPARABLES 2.1. Classement ATC (2005) :** N : Système Nerveux Central, N02 : Analgésiques, N02C : Antimigraineux, N02C C : Agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, N02C C07 : Frovatriptan. **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :** Triptans indiqués dans le traitement de la crise de migraine : Almotriptan : Almogran®, Eletriptan : Relpax®, Naratriptan : Naramig®, Sumatriptan : Imigrane®, Zolmitriptan : Zomig®, Zomigoro®. **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :** L'ensemble des antimigraineux. **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES** Le dossier déposé par le laboratoire comporte 3 études réalisées dans le traitement de la crise migraineuse modérée ou sévère : 2 études<sup>1</sup> ayant évalué l'efficacité du frovatriptan versus placebo (études déjà déposées en août 2001 et décembre 2002) ; 1 étude de non-infériorité ayant évalué l'efficacité du frovatriptan versus sumatriptan (étude déjà déposée en août 2001 et décembre 2002). Une étude<sup>2</sup> ayant évalué l'efficacité du frovatriptan versus placebo en prophylaxie (hors indication AMM) chez des patients atteints de migraines cataméniales selon les critères définis par l'IHS a été versée au dossier. Cette étude ne sera pas décrite dans cet avis. **3.1. Etudes comparatives frovatriptan versus placebo :** Deux études de supériorité versus placebo ont évalué l'efficacité du frovatriptan au cours de trois crises migraineuses successives. Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient comparables dans les deux études. Le critère principal d'efficacité a été le soulagement des patients à 2h (défini par le passage d'une céphalée modérée ou sévère à une absence de céphalée ou une céphalée légère) exprimé en pourcentage de patients. Dans l'étude 2, le taux de récurrence à 24 h était considéré comme second critère principal d'efficacité. Parmi les critères secondaires d'efficacité, les taux d'absence de céphalée 2 h et 4 h après la prise du traitement ont été évalués.

Pourcentages observés dans les 2 études (populations en ITT) :

	Etude 1 (N=308)		Etude 2 (N=1111)	
	Placebo	Frovatriptan	Placebo	Frovatriptan
Soulagement à 2 h	21 %	39 %	27 %	46 %
Soulagement à 4 h	31 %	56 %	38 %	65 %
Absence de céphalée après 2 h	2 %	14 %	3 %	13 %
Absence de céphalée après 4 h	10 %	27 %	14 %	32 %

Les taux de patients soulagés à 2 h et à 4 h ont été significativement plus importants dans le groupe frovatriptan que dans le groupe placebo, de même que le taux d'absence de céphalée à 2 h et à 4h. Les résultats de tolérance de ces études ont été décrits dans une seconde publication<sup>3</sup>. Cette publication reprend également les résultats de tolérance d'une étude ayant évalué l'efficacité de différentes doses de frovatriptan dans le traitement d'une crise migraineuse, et les résultats d'une étude ouverte de tolérance à long terme (sur 12 mois). Les résultats regroupés de ces études montrent : 1% d'arrêt de traitement dus aux effets indésirables dans les groupes placebo et les groupes frovatriptan ; 5 % d'arrêt de traitement chez les patients inclus dans l'étude ouverte de tolérance à long terme ; 47 % d'effets indésirables dans les groupes frovatriptan (N = 1554), versus 34 % dans les groupes placebo (N = 838). Les principaux effets indésirables observés sont des troubles du système nerveux tels que étourdissement, paresthésies, et céphalée (18 % groupe frovatriptan versus 12 % groupe placebo), des troubles gastrointestinaux tels que nausée, sécheresse buccale, dyspepsie et vomissement (15 % versus 13 %), une altération de l'état général notamment avec de la fatigue (12 % versus 9 %) et des troubles psychiatriques avec principalement une somnolence (10 % versus 7 %). **3.2. Etude de non-infériorité du frovatriptan 2,5 mg versus sumatriptan 100 mg :** Il s'agit d'une étude de non-infériorité du frovatriptan versus sumatriptan 100 mg évaluée au cours de trois crises migraineuses successives. Cette étude n'a pas été publiée et les résultats présentés sont issus du rapport d'étude fourni par le laboratoire. Il faut noter que la posologie actuellement recommandée du sumatriptan est de 1 comprimé à 50 mg. 1335 patients ont été randomisés. Le critère principal d'efficacité a été le soulagement à 2 h de la crise migraineuse. Un second critère principal d'efficacité a été défini : le taux de récurrence à 24 h (la récurrence a été évaluée entre 4 h et 24 h après la prise). Le frovatriptan devait être considéré comme non inférieur au sumatriptan 100 mg si la différence entre les 2 groupes (groupe frovatriptan moins groupe sumatriptan) des pourcentages des patients soulagés à 2 h était inférieure à 10 %. Au cours de la première crise de migraine, les patients étaient traités soit par frovatriptan 2,5 mg, soit par sumatriptan 100 mg soit par placebo. Au cours de la seconde et de la troisième crise, les patients étaient traités en ouvert par frovatriptan 2,5 mg.

Résultats de l'analyse sur les critères principaux d'efficacité :

	Groupe Frovatriptan	Groupe Sumatriptan	Groupe Placebo	Différence entre les traitements
Soulagement à 2 h (population PP)	156/420 37,1 %	206/435 47,3 %	49/211 23,2 %	- 10,2 %
Soulagement à 2 h (population ITT)	160/438 36,5 %	206/441 46,7 %	51/225 22,7 %	- 10,2 %
Récurrence à 24 h (population ITT)	25 %	31 %	31 %	- 6 %

Les intervalles de confiance à 95 % de la différence entre les traitements ne sont pas fournis dans le rapport d'étude.

L'analyse *per protocole* n'a pas démontré que le frovatriptan était non-inférieur au sumatriptan en termes de soulagement de la crise à 2 h. Les résultats en ITT ont confirmé ceux observés en *per protocole*. En termes de récurrence à 24 h, les résultats de l'analyse ont été fournis en ITT, les résultats en *per protocole* n'étant pas disponibles.

Résultats de l'analyse en ITT sur les critères secondaires d'efficacité (résultats en PP non fournis) :

	Groupe Frovatriptan	Groupe Sumatriptan	Groupe Placebo	Différence entre les traitements
Absence de céphalée après 2 h	9 %	18 %	3 %	9 %
Absence de céphalée après 4 h	31 %	42 %	9 %	11 %

Résultats de tolérance (N=1206) : Des effets indésirables ont été observés chez 36 % des patients du groupe frovatriptan versus 43 % des patients du groupe sumatriptan au cours de la première crise de migraine (28 % dans le groupe placebo). Après la première crise de migraine,

3 arrêts de traitement dus aux effets indésirables ont été notifiés dans le groupe frovatriptan (N=480) versus 5 dans le groupe sumatriptan (N=482) (1 arrêt de traitement dans le groupe placebo) ; Aucun effet indésirable grave n'a été notifié. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

	Sumatriptan	Frovatriptan	Placebo
Vertiges	4 %	5 %	2 %
Paresthésies	5 %	3 %	2 %
Nausées	6 %	3 %	2 %
Fatigue	5 %	3 %	1 %
Douleurs thoraciques	3 %	1 %	< 1 %

8 arrêts de traitement ont été notifiés au cours de la phase ouverte de traitement par le frovatriptan. **3.3. Méta-analyse FERRARI 2002<sup>4</sup>** : Une méta-analyse publiée en 2002 a comparé 53 essais cliniques concernant les triptans. En terme de tolérance, selon l'analyse des auteurs, les triptans auraient une tolérance relativement similaire. D'un point de vue efficacité, les données publiées concernant le frovatriptan ont montré une efficacité moindre versus les autres triptans, et en particulier versus le sumatriptan (triptan de référence dans la plupart des études cliniques). **3.4. Conclusion** : Les études ont démontré l'efficacité du frovatriptan par rapport au placebo sur le soulagement à 2 h de la crise migraineuse modérée à sévère. Il faut noter que le sumatriptan 50 mg est actuellement le dosage de référence. Dans l'étude de non-infériorité du frovatriptan versus sumatriptan, l'analyse *per protocole* n'a pas démontré que le frovatriptan était non inférieur au sumatriptan 100 mg en termes de soulagement à 2 h de la crise migraineuse. Les effets indésirables observés sous frovatriptan 2,5 mg ont été moins fréquents que sous sumatriptan 100 mg (36 % versus 43 %). Le nombre d'arrêts de traitement pour effets indésirables a été comparable dans les 2 groupes de patients. **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : 4.1. Service Médical Rendu** : La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et 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 dans la migraine est moyen. Cette spécialité est un médicament de seconde intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité. Intérêt de Santé Publique : Le fardeau de santé publique représenté par la migraine est important. L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO). De nombreuses molécules permettant de soulager la plupart des patients et d'améliorer leur qualité de vie sont déjà disponibles. Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu du frovatriptan un impact sur la morbidité et la qualité de vie par rapport aux autres triptans existants. TIGREAT n'est donc pas susceptible d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TIGREAT. Le service médical rendu par cette spécialité est important. **4.2. Amélioration du service médical rendu** : Le frovatriptan n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres triptans dans la prise en charge de la crise de migraine. **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique** : Selon les recommandations de l'ANAES de 2002<sup>5</sup> sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la crise de migraine, on distingue : les traitements non spécifiques (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ; les traitements spécifiques (triptans et dérivés ergotés), qui, par action sur les récepteurs 5 HT<sub>1B/D</sub>, inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse. **Patients déjà traités par des traitements non spécifiques** : Il est recommandé, lors de la première consultation, d'interroger le patient sur son traitement habituel et sur le soulagement que lui apporte ce traitement (accord professionnel) : Etes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ? Ce médicament est-il bien toléré ? Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ? La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ? Si le patient répond oui aux 4 questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement. Si le patient répond non à au moins 1 des 4 questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'a pas été soulagé 2 heures après la prise de l'AINS. Si l'AINS est inefficace ou mal toléré, un triptan est prescrit d'emblée. **Patients déjà traités par des médicaments spécifiques** : Tartrate d'ergotamine : Il est recommandé de ne pas modifier le traitement quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose (accord professionnel). Triptans : Il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimales (grade B). Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan (accord professionnel). Un patient non répondeur à un triptan lors de la 1<sup>ère</sup> crise peut ensuite être répondeur (grade A). Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance (accord professionnel). **4.4. Population cible** : La population cible est estimée à partir des hypothèses suivantes : la prévalence de la migraine est estimée, chez l'adulte de 18 à 65 ans, entre 12 et 15 %<sup>4</sup> ; Selon les données de l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2006, la population entre 18 et 65 ans était de 37 442 095. Environ 50 % des patients sont soulagés par un antalgique usuel. Sur ces bases, la population cible est comprise entre 2,2 et 2,8 millions. **4.5. Recommandations de la commission de la transparence** : Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. **Conditionnement** : Il est adapté aux conditions de prescription. **Taux de remboursement** : 65 %.

<sup>1</sup>Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan : placebo-controlled studies. *Headache* 2002 ; 42 (suppl 2) : S84-S92.

<sup>2</sup>Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004 ; 63 : 261-9.

<sup>3</sup>Géraud G, Spierings ELH, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 2002 ; 42 (suppl 2) : S93-S92.

<sup>4</sup>Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KJ, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HAT<sub>1B/D</sub> agonists) in migraine : detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002, 22 : 633-58.

<sup>5</sup>Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. Octobre 2002.