

## Rapport statistique

**EVA-Almogran**<sup>®</sup> : Evaluation par une **Echelle Visuelle Analogique** de la satisfaction de patients migraineux après traitement de 3 crises consécutives par **Almogran**<sup>®</sup>

**VASCO-EVA** : Etude de **VA**lidity, de **St**abilité, et de **CO**rrélation aux critères ANAES d'une **Echelle Visuelle Analogique** (EVA) évaluant la satisfaction de patients migraineux traités

**Date:** 04JAN2011

**Version:** Finale

### Sponsor

Almirall, SAS  
Immeuble le Barjac  
1 Boulevard Victor  
75015 PARIS, France  
Tél : +33 (0)1 46.46.19.55



## Table des matières

1	Introduction.....	4
1.1	Présentation des études .....	4
1.2	Objectif principal .....	4
1.3	Objectifs secondaires .....	5
2	Etude des patients et populations d'analyse .....	5
2.1	Nombre de crises traitées .....	5
2.2	Déviations au protocole .....	5
2.3	Population analysée.....	5
2.4	Temps moyen entre l'inclusion et la visite de fin d'étude .....	6
3	Description à l'inclusion.....	6
3.1	Données socio-démographiques .....	6
3.2	Caractéristiques de la migraine .....	6
3.3	Traitement anti-migraineux à l'inclusion.....	7
3.4	EVA de satisfaction à l'inclusion.....	7
3.5	Réponses aux critères ANAES .....	7
3.6	Traitements antérieurs et concomitants.....	8
4	Mesures de la compliance au traitement.....	8
5	Analyse de l'efficacité .....	8
5.1	Critère principal Almogran® .....	8
5.2	Critère principal VASCO.....	8
5.3	Reproductibilité.....	9
5.4	Impact des réponses au questionnaire ANAES sur la décision du médecin .....	9
5.5	Corrélation EVA/ANAES.....	10
5.6	Degré de satisfaction .....	10
5.7	Données cliniques recueillies au cours des crises .....	11
6	Analyse de la tolérance .....	12
6.1	Evénements indésirables .....	12
6.2	Evénements indésirables reliés au traitement à l'essai .....	13
6.3	Evénements indésirables graves.....	13
7	Conclusion .....	13

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluations en Santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CRF	Case Report Form (Cahier d'observation)
DS	Déviation Standard
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
EVA	Echelle Visuelle Analogique
IC	Intervalle de Confiance
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NA	Non applicable
NEI	Nombre d'événements indésirables
PAS	Plan d'Analyse Statistique
PT	Preferred Term
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
SOC	System Organ Class
WHO ART	World Health Organisation Adverse Reaction Terminology

## 1 Introduction

Ce document présente les résultats statistiques des études EVA-almogran® et EVA-VASCO. Les données obtenues sur ces deux études ont été mises en commun pour comparer les résultats selon le traitement reçu (almogran® pour l'étude EVA-almogran® ou traitement en cours pour l'étude EVA-VASCO).

### 1.1 Présentation des études

#### ❖ Etude EVA-almogran®

Cette étude clinique est prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée, non comparative. Elle vise à évaluer la satisfaction de patients adultes âgés de 18 à 65 ans avec un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) consultant le neurologue pour le traitement de leurs crises.

Il s'agit dans cette étude de patients pour lesquels le médecin a considéré qu'il est justifié de remplacer leur traitement antérieur par almogran® et qui ont utilisé ce traitement au cours de leurs trois crises étudiées.

Ces patients sont :

- des patients dont le niveau de satisfaction par rapport à leur traitement avant l'étude se situe entre 0 et 4 sur l'EVA de satisfaction (patients insatisfaits) et qui sont pour l'étude traités par almogran®.
- des patients situés entre 4 et 7 (zone de satisfaction imprécise), ayant répondu au questionnaire ANAES et pour lesquels l'ensemble des informations données par l'EVA et le questionnaire conduisent le médecin à mettre le patient sous almogran®.

#### ❖ Etude EVA-VASCO

Cette étude est observationnelle, prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée, non comparative. Elle vise à évaluer la satisfaction de patients adultes âgés de 18 à 65 ans avec un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) consultant le neurologue pour le traitement de leurs crises.

Il s'agit dans cette étude de patients pour lesquels le médecin considère qu'il est justifié de poursuivre leur traitement en cours avant l'étude et qui l'utiliseront au cours de leurs trois crises étudiées.

Ces patients sont :

- des patients dont le niveau de satisfaction par rapport à leur traitement avant l'étude se situe entre 7 et 10 sur l'EVA de satisfaction (patients satisfaits) et qui poursuivent donc pour l'étude leur traitement en cours.
- des patients situés entre 4 et 7 (zone de satisfaction imprécise), ayant répondu au questionnaire ANAES et pour lesquels l'ensemble des informations données par l'EVA et le questionnaire conduisent le médecin à poursuivre le traitement en cours.

### 1.2 Objectif principal

#### ❖ Etude EVA-almogran®

Cet essai a pour objectif principal d'évaluer la satisfaction mesurée par échelle visuelle analogique de patients migraineux après traitement de 3 crises successives par almogran®.

#### ❖ Etude EVA-VASCO

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer la stabilité dans le temps de l'EVA (réalisée chez le médecin à l'inclusion et lors de la dernière consultation) chez des patients poursuivant leur traitement habituel de la crise.

### 1.3 Objectifs secondaires

- Etudier la reproductibilité de l'EVA en comparant l'EVA réalisée en présence du médecin à J0 à celle réalisée par le patient à son domicile dans les 24 heures suivant l'inclusion.
- Etudier la reproductibilité de l'EVA en comparant celle réalisée à l'issue des 3 crises au domicile à celle réalisée lors de la visite de contrôle en présence du médecin.
- Etudier l'impact du questionnaire ANAES sur la décision finale du médecin chez les patients du groupe (4-7).
- Evaluation de la corrélation EVA/ANAES observée à l'issue du traitement de 3 crises.
- Décrire les paramètres suivants :
  - o Soulagement et disparition de la douleur à 30 min, 1 et 2 heures,
  - o Récurrences des crises,
  - o Symptômes associés (nausées, vomissements, photo et phonophobie),
  - o Prise de traitement de secours,
  - o Tolérance : recueil des effets indésirables.

## 2 Etude des patients et populations d'analyse

Pour l'étude Almogran® 186 patients ont été inclus et 182 pour l'étude VASCO, soit un total de 368 patients inclus.

La visite de fin d'étude a été effectuée par 331 patients, 162 patients de l'étude Almogran® et 169 de l'étude VASCO, 37 patients n'ont donc pas effectué la visite de fin d'étude.

### 2.1 Nombre de crises traitées

D'après le protocole, les patients devaient traiter 3 crises successives avec leur traitement et remplir suite à ces crises un questionnaire. Toutefois, les patients ont 3 mois maximum pour revenir en consultation et certains n'ont pas eu 3 crises pendant ces 3 mois. Le nombre de crises traitées est renseigné sur le CRF lors de la visite de fin d'étude et peut également être retrouvé à partir du questionnaire rempli après chaque crise.

D'après les données CRF, 266 patients sur les 368 inclus ont traité 3 crises et 33 ont traité 2 crises.

D'après le carnet d'autoévaluation, 262 patients sur les 368 inclus ont traité 3 crises et 28 ont traité 2 crises.

⇒ Voir la table 1.1 et le listing 1.1 en annexe 2

### 2.2 Déviations au protocole

Des déviations ont été définies avant le gel de base, avec un caractère mineur ou majeur.

Au total 150 patients sur les 368 inclus présentent au moins une déviation, dont 65 patients sous Almogran® et 85 patients de VASCO.

Table 1 : Nombre de patients présentant au moins une déviation

	Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
Nombre de patients avec au moins une déviation	65	85	150
Mineure	1	22	23
Majeure	65	85	150

⇒ Voir la table 2.1, la table supplémentaire 1 et le listing 2.1 en annexe 2

### 2.3 Population analysée

Une seule population d'analyse a été définie et comprend l'ensemble des patients sans déviation majeure au protocole et ayant traité au moins 2 crises (d'après le carnet d'autoévaluation).

Ainsi, la population d'analyse est composée de 102 patients de l'étude Almogran® et 98 patients de l'étude VASCO, soit au total 200 patients.

⇒ Voir la table 3.1 et le listing 3.1 en annexe 2

## 2.4 Temps moyen entre l'inclusion et la visite de fin d'étude

Les patients entrent dans l'étude lors de la visite d'inclusion et doivent effectuer une visite de fin d'étude après avoir traité 3 crises migraineuses et au plus tard 3 mois après la visite d'inclusion.

Le temps entre l'inclusion et la visite de fin d'étude parmi les 331 patients inclus ayant effectué ces 2 visites est compris entre 7 et 269 jours avec une moyenne de 77.4 jours ( $\pm 45.5$ ).

Parmi les 200 patients de la population d'analyse ce temps moyen entre les deux visites est de 61.0 jours ( $\pm 30.7$ ) avec un temps maximal de 150 jours.

Table 2 : Temps moyen (jours) entre l'inclusion et la visite de fin d'étude

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>Patients inclus</b>	N	162	169	331
	Mean (SD)	75.4 (44.8)	79.3 (46.2)	77.4 (45.5)
	Min - Max	8 - 269	7 - 259	7 - 269
<b>Population d'analyse</b>	N	102	98	200
	Mean (SD)	62.7 (31.7)	59.3 (29.7)	61.0 (30.7)
	Min - Max	8 - 150	7 - 135	7 - 150

⇒ Voir la table supplémentaire 2 en annexe 2

## 3 Description à l'inclusion

L'ensemble des descriptions à l'inclusion sont présentées sur les 368 patients inclus.

### 3.1 Données socio-démographiques

Les patients sont âgés en moyenne de 38.5 ans ( $\pm 12.0$ ). La majorité des patients inclus sont des femmes (84.6%).

Table 3 : Données socio-démographiques

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>Age (années)</b>	N	185	180	365
	Mean (SD)	37.0 (12.4)	40.1 (11.4)	38.5 (12.0)
	Min - Max	0 - 73	0 - 68	0 - 73
<b>Sex</b>	N	176	175	351
	Homme n (%)	24 (13.6)	30 (17.1)	54 (15.4)
	Femme n (%)	152 (86.4)	145 (82.9)	297 (84.6)

⇒ Voir les tables 4.1.1, 4.1.2 et 4.1.3 en annexe 2

*Note : Une incohérence est présente dans la base de données et n'a pas pu être corrigé (pas de retour possible vers l'investigateur ou les patients). Certains patients ont renseigné la même date pour la visite d'inclusion et la date de naissance, d'où un âge à 0.*

### 3.2 Caractéristiques de la migraine

En moyenne, les patients souffrent de migraine depuis 17.0 ans ( $\pm 11.7$ ) et ont eu 7.8 crises migraineuses ( $\pm 4.1$ ) au cours des 3 mois précédents la visite d'inclusion. Ces crises sont pour 73.5% des patients toujours sans aura et sont parfois en relations avec les règles pour 52.5% des femmes.

Table 4 : Caractéristiques de la migraine

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>Ancienneté de la migraine (années)</b>	N	186	180	366
	Mean (SD)	15.5 (11.3)	18.5 (11.8)	17.0 (11.7)
	Min - Max	1 - 50	1 - 50	1 - 50
<b>Nombre de crises migraineuses au cours des 3 derniers mois</b>	N	182	179	361
	Mean (SD)	7.6 (4.0)	7.9 (4.2)	7.8 (4.1)
	Min - Max	2 - 25	2 - 20	2 - 25

⇒ Voir les tables 4.2.1, 4.2.2 et 4.2.3 en annexe 2

### 3.3 Traitement anti-migraineux à l'inclusion

Au total sur les 2 études, 38.4% des patients prennent un traitement de fond avant l'inclusion dans l'étude. Ce pourcentage est plus élevé pour l'étude VASCO puisque 52.2% prennent un traitement de fond, contre seulement 25% dans l'étude Almogran®. Ce traitement de fond est pris en moyenne depuis pratiquement 2 ans ( $\pm 1.90$ ) et au maximum depuis 10 ans.

Table 5 : Traitement anti-migraineux à l'inclusion

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>Prise d'un traitement de fond</b>	<b>N</b>	184	178	362
Oui	n (%)	46 (25.0)	93 (52.2)	139 (38.4)
Non	n (%)	138 (75.0)	85 (47.8)	223 (61.6)
<b>Durée (années)</b>	<b>N</b>	46	92	138
	Mean (SD)	1.91 (2.00)	1.89 (1.87)	1.89 (1.90)
	Min - Max	0.3 - 10.0	0.3 - 10.0	0.3 - 10.0

⇒ Voir les tables 4.3.1, 4.3.2 et 4.3.3 en annexe 2

### 3.4 EVA de satisfaction à l'inclusion

Les patients évaluent la satisfaction à leur traitement anti-migraineux utilisé avant l'inclusion dans l'étude à l'aide d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA). On obtient un résultat compris entre 0 (très insatisfait) et 10 (très satisfait). Cette satisfaction est évaluée deux fois pour chaque patient à l'inclusion, chez le médecin lors de la visite d'inclusion et à leur domicile dans les 24 heures suivant la visite d'inclusion.

La satisfaction moyenne est de 5.44 ( $\pm 2.82$ ). Celle-ci est plus élevée chez les patients de l'étude VASCO (7.45  $\pm 1.90$ ) et assez faible chez les patients de l'étude Almogran® (3.53  $\pm 2.15$ ). Cela est cohérent avec les critères d'inclusion dans l'une ou l'autre des études : les patients satisfaits conservent leur traitement (VASCO) alors que les patients insatisfaits prennent le traitement Almogran®.

Ainsi, parmi les patients de l'étude Almogran® 66.1% sont dans la classe d'EVA [0-4] et parmi les patients de l'étude VASCO 67.2% sont dans la classe d'EVA [7-10].

Table 6 : EVA de satisfaction à l'inclusion

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>EVA de satisfaction à l'inclusion (données du CRF)</b>	<b>N</b>	186	177	363
	Mean (SD)	3.53 (2.15)	7.45 (1.90)	5.44 (2.82)
	Min - Max	0.0 - 8.0	0.5 - 10.0	0.0 - 10.0
[0-4]	n (%)	123 (66.1)	10 (5.6)	133 (36.6)
]4-7]	n (%)	57 (30.6)	4 (2.1)	105 (28.9)
]7-10]	n (%)	6 (3.2)	119 (67.2)	125 (34.4)

⇒ Voir les tables 4.4.1 et 4.4.2 en annexe 2

**Note :** Les données présentées dans cette partie sont les données obtenues sur le CRF. Les résultats sont semblables pour l'EVA du carnet d'autoévaluation (table 4.4.2 en annexe 2)

### 3.5 Réponses aux critères ANAES

Les patients ayant une EVA à l'inclusion dans l'intervalle ]4-7] (zone de satisfaction imprécise) répondent au 4 critères ANAES pour aider le médecin dans sa décision (poursuite du traitement actuel ou traitement Almogran®).

Les patients de l'étude VASCO tolèrent bien leur traitement à 95.1% et sont soulagés significativement 2 heures après la prise pour 80.5%. Au contraire dans l'étude Almogran®, seuls 28.1% des patients sont soulagés significativement 2 heures après la prise. Ces résultats semblent cohérents avec les décisions des médecins.

Table 7 : Réponses aux critères ANAES à l'inclusion

		Almogran® (N=186)	VASCO (N=182)	Total (N=368)
<b>Patients ayant une EVA comprise entre 4 et 7 et ayant répondu aux critères ANAES</b>	<b>N</b>	57	41	98
Soulagement significatif 2 heures après la prise	n (%)	16 (28.1)	33 (80.5)	49 (50.0)
Traitement bien toléré	n (%)	45 (78.9)	39 (95.1)	84 (85.7)
Une prise médicamenteuse par crise	n (%)	26 (45.6)	27 (65.9)	53 (54.1)
Reprise normale et rapide des activités sociales, familiales, professionnelles	n (%)	19 (33.3)	32 (78.0)	51 (52.0)

⇒ Voir la table 4.5.1 en annexe 2

### 3.6 Traitements antérieurs et concomitants

Seuls 5 patients ont déclaré des traitements avant ou pendant l'étude, 2 patients sous Almogran® et 3 sous VASCO.

Table 8 : Traitements antérieurs et concomitants

	Nom de la spécialité	WHO décode	ATC décode
Almogran®	CHRONO DEPAKINE	DEPAKINE CHRONO	FATTY ACID DERIVATIVES
	LYRICA	LYRICA	OTHER ANTIEPILEPTICS
VASCO	EPITOMAX	EPITOMAX	OTHER ANTIEPILEPTICS
	PROPANOLOL	PROPANOLOL	BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE
	AMITRYPTILINE	AMITRIPTYLINE	NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS

⇒ Voir le listing 4.6.1 en annexe 2

## 4 Mesures de la compliance au traitement

Non applicable

## 5 Analyse de l'efficacité

L'analyse de l'efficacité est présentée sur les 200 patients de la population d'analyse.

### 5.1 Critère principal Almogran®

La satisfaction moyenne en fin d'étude est de 6.13 ( $\pm 2.46$ ) pour les patients traités par Almogran®, alors qu'elle était de 3.48 ( $\pm 1.89$ ) en début d'étude avec le précédent traitement. Un test de Wilcoxon apparié montre que cette différence est statistiquement significative ( $p$ -value < 0.001). Les patients sont donc significativement plus satisfaits par Almogran® que par leur ancien traitement.

Parmi les patients qui étaient en début d'étude dans la classe [0-4], 44.8% sont désormais dans l'intervalle de satisfaction ]7-10] et 48.6% des patients qui étaient en début d'étude dans la classe ]4-7] sont désormais dans l'intervalle de satisfaction ]7-10].

Table 9 : EVA de satisfaction en fin d'étude (Almogran®)

EVA mesurée à l'issue des 3 crises chez le médecin	N	Almogran® (N=102)	EVA à l'inclusion mesurée chez le médecin	
			[0-4]	]4-7]
		102	67	35
	Mean (SD)	6.13 (2.46)	-	-
	Min - Max	0.0 - 10.0	-	-
[0-4]	n (%)	25 (24.5)	19 (28.4)	6 (17.1)
]4-7]	n (%)	30 (29.4)	18 (26.9)	12 (34.3)
]7-10]	n (%)	47 (46.1)	30 (44.8)	17 (48.6)

⇒ Voir les tables 6.1.1.1, 6.1.1.2 et table supplémentaire 3 en annexe 2

### 5.2 Critère principal VASCO

Les patients de l'étude VASCO poursuivent le traitement en cours avant l'entrée dans l'étude, leur satisfaction doit donc être semblable au début et à la fin de l'étude.

L'analyse en classes d'EVA montre une différence entre les groupes, en effet parmi les 33 patients de la classe d'EVA ]4-7] à l'inclusion, seuls 10 patients (soit 30%) sont restés dans la même classe en fin d'étude. Par contre, 50 patients parmi les 65 de la classe d'EVA ]7-10] à l'inclusion sont restés dans la même classe en fin d'étude (soit 77%).

La satisfaction moyenne pour les patients de l'étude VASCO est de 7.69 ( $\pm 1.29$ ) en début d'étude et de 7.35 ( $\pm 1.82$ ) en fin d'étude. Un test de Wilcoxon apparié montre que cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p$ -value = 0.209). La stabilité dans le temps de l'EVA chez les patients poursuivant leur traitement habituel de la crise n'est donc pas rejetée.

Table 10 : EVA de satisfaction en fin d'étude (VASCO)

EVA mesurée à l'issue des 3 crises chez le médecin	N	VASCO (N=98)	EVA à l'inclusion mesurée chez le médecin	
			[0-4]	[4-7]
		98	33	65
	Mean (SD)	7.35 (1.82)	-	-
	Min - Max	1.5 - 10.0	-	-
[0-4]	n (%)	7 (7.1)	4 (12.1)	3 (4.6)
[4-7]	n (%)	22 (22.4)	10 (30.3)	12 (18.5)
]7-10]	n (%)	69 (70.4)	19 (57.6)	50 (76.9)

⇒ Voir les tables 6.1.2.1 et table supplémentaire 3 en annexe 2

### 5.3 Reproductibilité

A l'inclusion comme en fin d'étude, la satisfaction est évaluée deux fois par chaque patient, à son domicile (donnée du carnet d'autoévaluation) et chez le médecin (donnée du CRF).

Un test de Wilcoxon apparié permettant de comparer les 2 mesures à l'inclusion puis en fin d'étude a été réalisé. Les moyennes entre les mesures sont considérées comme similaires si la p-value est  $\geq 0.05$ .

A l'inclusion, la reproductibilité de l'EVA n'est vérifiée que pour l'étude VASCO (p-value = 0.149). Par contre en fin d'étude, la reproductibilité est vérifiée pour les patients des études Almogran® et VASCO de manière individuelle et au total.

Table 11 : Reproductibilité de l'EVA

			Almogran® (N=102)	VASCO (N=98)	Total (N=200)
<b>EVA de satisfaction à l'inclusion</b>	<b>Données du CRF</b>	N	102	98	200
		Mean (SD)	3.48 (1.89)	7.69 (1.29)	5.55 (2.66)
		Min - Max	0.0 - 7.0	4.2 - 10.0	0.0 - 10.0
	<b>Données du carnet d'autoévaluation</b>	N	98	91	189
		Mean (SD)	3.20 (2.09)	7.43 (1.62)	5.23 (2.83)
		Min - Max	0.0 - 9.2	1.5 - 10.0	0.0 - 10.0
	<b>Test de Wilcoxon apparié</b>	p-value	0.035	0.149	0.009
<b>EVA de satisfaction en fin d'étude</b>	<b>Données du CRF</b>	N	102	98	200
		Mean (SD)	6.13 (2.46)	7.35 (1.82)	6.73 (2.25)
		Min - Max	0.0 - 10.0	1.5 - 10.0	0.0 - 10.0
	<b>Données du carnet d'autoévaluation</b>	N	89	87	176
		Mean (SD)	6.00 (2.64)	7.24 (1.90)	6.61 (2.38)
		Min - Max	0.0 - 10.0	1.4 - 10.0	0.0 - 10.0
	<b>Test de Wilcoxon apparié</b>	p-value	0.500	0.461	0.343

⇒ Voir les tables 6.2.1.1, 6.2.1.2, 6.2.1.3 et 6.2.1.4 en annexe 2

### 5.4 Impact des réponses au questionnaire ANAES sur la décision du médecin

Le questionnaire ANAES a été utilisé pour les patients de satisfaction imprécise (EVA comprise entre 4 et 7 à l'inclusion) pour aider le médecin dans sa décision à conserver le traitement actuel ou traiter le patient par Almogran®.

Un test de Chi2 a été effectué sur les 4 critères ANAES pour tester l'égalité entre les deux études. Tous ces tests ont une p-value  $< 0.05$ , les réponses au questionnaire ANAES sont donc significativement différentes entre les deux études. De même, le nombre de critères ANAES cochés est significativement plus important dans l'étude VASCO que dans l'étude Almogran®. Cela justifie donc la décision des médecins de continuer le traitement en cours pour les patients de l'étude VASCO et d'administrer Almogran® pour les autres patients.

Table 12 : Réponses aux critères ANAES

		Almogran® (N=102)	VASCO (N=98)	p-value
<b>Patients ayant une EVA comprise entre 4 et 7 et ayant répondu aux critères ANAES</b>	N	35	29	
Soulagement significatif 2 heures après la prise	n (%)	12 (34.3)	21 (72.4)	0.002
Traitement bien toléré	n (%)	28 (80.0)	28 (96.6)	0.046
Une prise médicamenteuse par crise	n (%)	15 (42.9)	20 (69.0)	0.037
Reprise normale et rapide des activités sociales, familiales, professionnelles	n (%)	11 (31.4)	22 (75.9)	<0.001
<b>Nombre de critères ANAES cochés à l'inclusion</b>	N	35	29	<0.001
0	n (%)	1 (2.9)	0 (0.0)	
1	n (%)	12 (34.3)	5 (17.2)	
2	n (%)	14 (40.0)	1 (3.4)	
3	n (%)	6 (17.1)	8 (27.6)	
4	n (%)	2 (5.7)	15 (51.7)	
<b>Nombre de critères ANAES cochés en fin d'étude</b>	N	102	97	0.009
0	n (%)	1 (1.0)	0 (0.0)	
1	n (%)	20 (19.6)	4 (4.1)	
2	n (%)	10 (9.8)	7 (7.2)	
3	n (%)	17 (16.7)	20 (20.6)	
4	n (%)	54 (52.9)	66 (68.0)	

⇒ Voir les tables 6.2.2.1, 6.2.2.2 et table supplémentaire 4 en annexe 2

## 5.5 Corrélation EVA/ANAES

La corrélation entre le nombre de critères ANAES cochés et l'EVA de satisfaction est étudiée à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis à l'inclusion pour les patients de la classe d'EVA [4-7] et en fin d'étude pour tous les patients, selon leur classe d'EVA.

Le test est significatif (p-value < 0.05) en fin d'étude pour les patients des classes [0-4] et [4-7], montrant que pour ces classes il y a une différence significative de la moyenne de l'EVA en fonction du nombre de critères ANAES cochés.

Pour les patients de la classe [4-7] à l'inclusion et [7-10] en fin d'étude les tests ne sont pas significatifs, la moyenne de l'EVA n'est pas significativement différente selon le nombre de critères ANAES cochés.

Table 13 : Corrélation EVA/ANAES

		Nombre de critères ANAES cochés					Manquant	p-value
		0	1	2	3	4		
<b>EVA à l'inclusion pour les patients de la classe d'EVA [4-7]</b>	N	1	17	15	14	17	4	
	Mean (SD)	6.50 (.)	5.65 (0.90)	5.69 (0.87)	5.64 (1.02)	6.26 (0.65)	7.00 (0.00)	0.192
	Min - Max	6.5 - 6.5	4.1 - 7.0	4.5 - 7.0	4.2 - 7.0	5.0 - 7.0	7.0 - 7.0	
<b>EVA en fin d'étude pour les patients de la classe d'EVA [0-4]</b>	N	1	21	8	0	2	0	
	Mean (SD)	3.30 (.)	2.20 (1.06)	3.28 (0.66)	-	2.05 (0.78)	-	0.046
	Min - Max	3.3 - 3.3	0.0 - 4.0	2.4 - 3.9	-	1.5 - 2.6	-	
<b>EVA en fin d'étude pour les patients de la classe d'EVA [4-7]</b>	N	0	2	8	11	31	0	
	Mean (SD)	-	4.80 (0.14)	5.63 (1.03)	5.46 (0.70)	6.26 (0.60)	-	0.005
	Min - Max	-	4.7 - 4.9	4.3 - 6.9	4.4 - 6.7	5.0 - 7.0	-	
<b>EVA en fin d'étude pour les patients de la classe d'EVA [7-10]</b>	N	0	1	1	26	87	1	
	Mean (SD)	-	8.50 (.)	7.20 (.)	8.10 (0.64)	8.30 (0.81)	8.50 (.)	0.276
	Min - Max	-	8.5 - 8.5	7.2 - 7.2	7.2 - 9.4	7.1 - 10.0	8.5 - 8.5	

⇒ Voir les tables 6.2.3.1, 6.2.3.2, 6.2.3.3 et 6.2.3.4 en annexe 2

## 5.6 Degré de satisfaction

Le degré de satisfaction du patient est évalué en fin d'étude. Plus de 80% des patients sont « plutôt satisfait » ou « très satisfaits » de leur traitement et on observe un degré de satisfaction plus élevé chez les patients de l'étude VASCO.

Table 14 : Degré de satisfaction en fin d'étude

		Almogran® (N=102)	VASCO (N=98)	Total (N=200)
Degré de satisfaction du patient	N	101	97	198
Très insatisfait	n (%)	4 (4.0)	2 (2.1)	6 (3.0)
Plutôt insatisfait	n (%)	23 (22.8)	8 (8.2)	31 (15.7)
Plutôt satisfait	n (%)	54 (53.5)	56 (57.7)	110 (55.6)
Très satisfait	n (%)	20 (19.8)	31 (32.0)	51 (25.8)

⇒ Voir la table 6.2.4.1 en annexe 2

## 5.7 Données cliniques recueillies au cours des crises

Au cours de l'étude, les patients doivent traiter 3 de leurs crises migraineuses (successives) avec le traitement étudié et remplir pour chacune de ces crises un carnet d'autoévaluation recueillant quelques données cliniques. Au total 577 crises migraineuses ont été traitées avec un recueil des données cliniques, 293 pour l'étude Almogran® et 284 pour l'étude VASCO.

### Délai entre l'apparition de la céphalée et la prise médicamenteuse

En général, le traitement est pris rapidement après apparition des maux de tête : dans l'heure suivant les maux de tête pour 48% des crises et entre 1 et 2 heures après les maux de tête pour 34% des crises.

⇒ Voir la table 6.2.5.1 en annexe 2

### Intensité de la douleur

L'intensité de la douleur lors de la prise du médicament est modérée pour 49% des crises et sévère pour 35% des crises. L'intensité de la douleur diminue après la prise du médicament et devient légère pour 36% des crises 1 heure après la prise du médicament et absente pour 48% des crises 2 heures après la prise.

⇒ Voir la table 6.2.5.2 en annexe 2

### Délai de reprise des activités habituelles

Pour 21% des crises, le patient reprend ses activités habituelles une demi-heure après la prise du médicament, pour 30% des crises cette reprise des activités habituelles se fait 1 heure après la prise et pour 28% des crises elle se fait 2 heures après la prise.

⇒ Voir la table 6.2.5.3 en annexe 2

### Evolution des symptômes associés à la crise

Pour 50% des crises les patients ont des nausées au début de la crise (55% pour Almogran® et 45% pour VASCO). Ces nausées disparaissent progressivement et sont présentes pour 35% des crises 1 heure après la prise du médicament et 15% 2 heures après la prise.

Les vomissements sont présents au début de la crise pour seulement 6% des crises et ce pourcentage diminue 1h et 2h après la crise (respectivement 4% et 3%).

Une gêne à la lumière est ressentie dans 70% des crises au début de la crise, ce pourcentage diminue dans les heures suivant la prise du médicament : 47% 1 heure après la prise et 22% 2 heures après la prise.

Une gêne au bruit est également constatée dans 74% des crises au début de la crise, puis pour 51% une heure après la prise du médicament et 24% deux heures après la prise.

⇒ Voir la table 6.2.5.4 en annexe 2

### Réapparition de la douleur dans les 24 heures après la première prise

Dans 32% des crises, la douleur a disparu puis réapparu dans les 24 heures suivant la prise du 1<sup>er</sup> traitement. Ce pourcentage est plus élevé dans l'étude Almogran® (38%) contre 25% dans l'étude VASCO.

⇒ Voir la table 6.2.5.5 en annexe 2

### Prise d'un second comprimé

Dans 39% des crises la prise d'un second comprimé a été nécessaire. Cette prise concerne surtout les patients du groupe Almogran® (43% des crises) contre 35% pour VASCO. Pour la majorité des crises (58%) ce deuxième comprimé a été pris plus de 6 heures après le premier.

⇒ Voir la table 6.2.5.6 en annexe 2

### **Prise d'un autre traitement**

La prise d'un autre traitement concerne 22% des crises : 25% pour l'étude Almogran® et 18% pour l'étude VASCO.

⇒ Voir la table 6.2.5.7 en annexe 2

### **Satisfaction du patient en fin d'étude en fonction du délai de prise du traitement pour toutes les crises traitées**

Parmi les 34 patients ayant pris pour toutes leurs crises un traitement dans l'heure suivant la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 47% et « très satisfait » pour 38%, soit au total 85% de patients satisfaits. Ce pourcentage de patients satisfaits est de 88% pour l'étude Almogran® et 82% pour VASCO.

Parmi les 164 patients ayant pris pour au moins une crise, le traitement plus d'une heure après le début de la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 57% et « très satisfait » pour 23%, soit au total 80% de patients satisfaits. Ce pourcentage de patients satisfaits est plus faible pour l'étude Almogran® (70%) et plus important pour VASCO (91%).

Le pourcentage de patients très satisfait est donc plus important chez les patients ayant pris leur traitement dans l'heure suivant la crise. Chez les patients ayant pris pour au moins une crise, le traitement plus d'une heure après le début de la crise la satisfaction est meilleure dans l'étude VASCO.

⇒ Voir la table 6.2.5.8 en annexe 2

### **Satisfaction du patient en fin d'étude en fonction du délai de prise du traitement pour au moins 2 crises**

Parmi les 94 patients ayant pris pour au moins 2 crises un traitement dans l'heure suivant la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 52% et « très satisfait » pour 32%, soit au total 84% de patients satisfaits. Ce pourcentage de patients satisfaits est plus faible pour l'étude Almogran® (78%) et plus important pour VASCO (91%).

Parmi les 104 patients ayant pris pour au moins 2 crises, le traitement plus d'une heure après le début de la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 59% et « très satisfait » pour 20%, soit au total 79% de patients satisfaits. Ce pourcentage de patients satisfaits est plus faible pour l'étude Almogran® (69%) et plus important pour VASCO (89%).

Le pourcentage de patients très satisfait est donc plus important chez les patients ayant pris leur traitement dans l'heure suivant la crise pour au moins 2 crises. De plus, la satisfaction semble meilleure dans l'étude VASCO.

⇒ Voir la table 6.2.5.9 en annexe 2

### **Satisfaction du patient en fin d'étude en fonction du délai de prise du traitement et de l'intensité de la douleur pour au moins 2 crises**

Parmi les 13 patients ayant pris pour au moins 2 crises d'intensité légère un traitement dans l'heure suivant la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 46% et « très satisfait » pour 39%.

Parmi les 185 patients ayant pris pour au moins 2 crises d'intensité légère un traitement plus d'une heure après la crise, le degré de satisfaction évalué en fin d'étude est « plutôt satisfait » pour 56% et « très satisfait » pour 25%.

Les patients semblent donc plus satisfaits lorsque le traitement est pris rapidement après la crise lorsque celle-ci est d'intensité légère.

⇒ Voir la table 6.2.5.10 en annexe 2

## **6 Analyse de la tolérance**

L'analyse de la tolérance est présentée sur les 368 patients inclus.

### **6.1 Evénements indésirables**

Parmi les 186 patients inclus dans l'étude Almogran® 14% déclarent au moins un événement indésirable, soit 26 patients et 53 événements indésirables. Les événements les plus fréquents sont des troubles du système nerveux et cardiaques.

Parmi les 182 patients inclus dans l'étude VASCO, 39 événements indésirables sont déclarés par 18 patients soit 10% des patients. Les événements les plus fréquents sont des troubles cardiaques et gastro-intestinaux.

Table 15 : Evénements indésirables

	Almogran® (N=186)*			VASCO (N=182)*		
	NEI	n	%	NEI	n	%
Total	53	26	14.0	39	18	9.9
Nervous system disorders	13	8	4.3	5	4	2.2
Cardiac disorders	11	8	4.3	10	4	2.2
General disorders and administration site conditions	10	5	2.7	4	3	1.6
Gastrointestinal disorders	10	8	4.3	10	6	3.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	2	1.1	6	4	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	1	0.5	0	0	0.0
Vascular disorders	1	1	0.5	2	1	0.5
Eye disorders	0	0	0.0	1	1	0.5
Immune system disorders	0	0	0.0	1	1	0.5

⇒ Voir les tables 7.1.1 et 7.1.2 en annexe 2

## 6.2 Evénements indésirables reliés au traitement à l'essai

Parmi les 186 patients inclus dans l'étude Almogran® 13% déclarent au moins un événement indésirable relié au traitement à l'essai, soit 25 patients et 48 événements indésirables. Les événements les plus fréquents sont des troubles du système nerveux et cardiaques.

Parmi les 182 patients inclus dans l'étude VASCO, 35 événements indésirables sont déclarés reliés au traitement à l'essai par 16 patients soit 9% des patients. Les événements les plus fréquents sont des troubles cardiaques et gastro-intestinaux.

Table 16 : Evénements indésirables reliés au traitement à l'essai

	Almogran® (N=186)*			VASCO (N=182)*		
	NEI	n	%	NEI	n	%
Total	48	25	13.4	35	16	8.8
Nervous system disorders	12	7	3.8	5	4	2.2
Cardiac disorders	11	8	4.3	10	4	2.2
Gastrointestinal disorders	9	7	3.8	9	5	2.7
General disorders and administration site conditions	8	5	2.7	3	2	1.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	2	1.1	6	4	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	1	0.5	0	0	0.0
Vascular disorders	0	0	0.0	2	1	0.5

⇒ Voir les tables 7.1.3 et 7.1.4 en annexe 2

## 6.3 Evénements indésirables graves

Aucun événement indésirable grave n'est reporté dans ces études.

⇒ Voir les tables 7.2.1 et 7.2.2 en annexe 2

## 7 Conclusion

Au total 368 patients migraineux ont été inclus dans l'étude, 186 patients insatisfaits par leur précédent traitement ont été traités par Almogran® et 182 patients satisfaits ont conservé leur traitement en cours avant l'étude. Cette satisfaction à l'inclusion a été mesurée par une EVA ainsi que par les critères ANAES pour les patients de satisfaction imprécise pour aider le médecin dans sa décision.

Parmi ces 368 patients inclus, 200 sont présents dans la population d'analyse. On observe chez les patients du groupe Almogran® une augmentation de la satisfaction au traitement en fin d'étude par rapport à la satisfaction à l'inclusion. De plus, la satisfaction reste constante chez les patients du groupe VASCO qui conservent le même traitement, la stabilité dans le temps de l'EVA est donc vérifiée.

Aucun événement indésirable grave n'a été reporté dans l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux, cardiaques et gastro-intestinaux.

## Annexe

### Annexe 1:



Plan d'Analyse  
Statistique

### Annexe 2:



Analyse statistique