

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 mars 2005

LYRICA 25, 75, 150 et 300 mg, gélule

Boîte de 56

LYRICA 25, 50, 100 et 200 mg, gélule

Boîte de 84

LYRICA 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 mg, gélule

Boîte de 100

Laboratoires PFIZER

Prégabaline

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 6 juillet 2004

Motif de la demande :

- inscription sécurité sociale pour les boîtes de 56 et 84.
- inscription Collectivités pour les boîtes de 56, 84 et 100.

Secrétariat général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

prégabaline

1.2. Indications

Épilepsie:

LYRICA est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Douleurs neuropathiques :

LYRICA est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte.

1.3. Posologie

La posologie est de 150 à 600 mg par jour, administrée en deux ou en trois prises séparées.

LYRICA peut être pris avec ou sans nourriture.

Épilepsie

Le traitement par prégabaline peut être débuté à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance, la posologie peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être instaurée après un délai supplémentaire d'une semaine.

Douleurs neuropathiques

Le traitement par prégabaline peut être débuté à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la posologie peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut, si nécessaire, être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Interruption de la prise de prégabaline

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline pour les douleurs neuropathiques ou l'épilepsie doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement, sur une période minimale d'1 semaine.

Utilisation chez le sujet âgé de plus de 65 ans :

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la posologie peut être nécessaire chez les patients âgés (voir RCP, utilisation chez les insuffisants rénaux).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

N	:	Système nerveux
N03	:	Antiépileptiques
N03A	:	Antiépileptiques
N03AX	:	Autres antiépileptiques

2.2. Médicaments de comparaison dans l'indication épilepsie

2.2.1 Antiépileptiques de comparaison indiqués dans le traitement des crises d'épilepsie partielle

- en association :

- Lévetiracétam (KEPPRA) - Adulte et enfant de plus de 16 ans
- Tiagabine (GABITRIL)

- en association et également en monothérapie :

- Gabapentine (NEURONTIN)
- Carbamazépine (TEGRETOL)
- Lamotrigine (LAMICTAL)
- Oxcarbazépine (TRILEPTAL)
- Phénobarbital (GARDENAL)
- Phénytoïne (DI-HY DAN)
- Topiramate (EPITOMAX)
- Valproate de sodium (DEPAKINE, MICROPAKINE)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
 - Gamme DEPAKINE (valproate de sodium)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies interindividuelles et intraindividuelles au cours de la maladie
- le dernier inscrit :
KEPPRA (lévétiracétam) (JO du 28/08/2003)

2.3. Médicaments de comparaison dans l'indication « douleurs neuropathiques périphériques »

2.3.1 Spécialités indiquées le traitement des douleurs neuropathiques :

Les spécialités TOFRANIL (imipramine), ANAFRANIL (clomipramine) et TEGRETOL (carbamazépine) ont obtenu une AMM dans l'indication « Douleurs neuropathiques » en 2001. Cette extension d'indication n'a pas été soumise à la Commission de Transparence

2.3.2 Spécialités ayant une indication dans un type particulier de neuropathie périphérique

- gabapentine (NEURONTIN) indiqué dans le traitement des douleurs post-zostériennes
- carbamazépine (TEGRETOL) : névralgie du trijumeau et du glossopharyngien
- phénytoïne (DI-HY DAN) indiqué dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

2.4. Médicaments à même visée thérapeutique

2.4.1 Traitement de l'épilepsie

L'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de l'épilepsie.

2.4.2 Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques:

Les spécialités indiquées dans le traitement des algies rebelles.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. **Efficacité dans l'indication EPILEPSIE PARTIELLE en association aux autres antiépileptiques**

3.1.1 Présentation des essais

Trois études de phase III prégabaline versus placebo ont été présentées. Deux ont été publiées^{1,2}

Ces études ont été réalisées selon une méthodologie commune : randomisées, en groupes parallèles, double aveugle, comparant, sur 11 ou 12 semaines l'efficacité de la prégabaline à celle du placebo lors d'une association aux traitements antiépileptiques initiaux du patient, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

Les principaux critères d'inclusion des patients ont été :

- un minimum de 3 crises pendant le mois précédant l'entrée dans l'étude
- au moins 6 crises pendant les 8 semaines de la période initiale sans nouveau traitement et pas plus de 4 semaines ou plus sans crise.
- être traité par 1 à 3 antiépileptiques à des doses cliniquement pertinentes et tolérées
- avoir été traité sans succès par plus de 1 antiépileptique aux doses maximales tolérées

Les études ont comporté successivement :

- une phase initiale de 8 semaines durant laquelle le traitement en cours du patient n'a pas été modifié;
- une phase de titration du nouveau traitement de 1 semaine (dans 2 études sur 3) ;
- une phase de traitement à dose fixe de 11 ou 12 semaines ;
- une phase de diminution progressive des doses de 1 semaine.

Les patients traités par NEURONTIN n'ont pas été inclus dans les études.

Des posologies allant de 50 à 600 mg par jour de prégabaline, selon des schémas posologiques de 2 ou 3 prises par jour, ont été étudiées.

Critères d'évaluation :

Critère principal :

¹ Arroyo S. Pregabalin add-on treatment : a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004 ; 45 (1) : p20-27

² French JA. Et al. Dose response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003 ; 60 p1631-1637.

Ce critère correspond à la différence de fréquence des crises entre la phase de double aveugle de traitement à dose fixe et la phase initiale, standardisée sur une période de 28 jours. Il était calculé ainsi : $(T - B)/(T + B) \times 100$.³ Un ratio de - 33 correspondait à une réduction du nombre de crises de 50%.

Les critères secondaires ont été notamment :

- le nombre des patients répondeurs (définis comme ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de crises mensuelles)
- le nombre des patients sans crise

3.1.2 Résultats

Caractéristiques des patients inclus et arrêts de traitement :

Le nombre de patients inclus a été de : 313 patients dans l'étude 009, 288 dans l'étude 011 et 455 dans l'étude 034.

Dans les 3 études, de 82 à 87% des patients du groupe placebo ont complété l'étude. Dans les groupes traités par prégabaline 150 mg, environ 90% des patients ont complété l'étude ; dans les groupes traités par 600 mg de prégabaline de 68 à 76% des patients ont complété l'étude.

Dans les 3 études, les patients traités à l'inclusion par 1 antiépileptique représentaient environ 30% des patients inclus ; les patients traités par 2 antiépileptiques représentaient environ 50% des patients inclus et les patients traités par 3 antiépileptiques représentaient 20% des patients inclus.

Les traitements les plus souvent reçus étaient : carbamazépine (50 à 60% des patients en fonction des études), lamotrigine (20 à 30% des patients); topiramate et acide valproïque .

Résultats sur le critère principal

Dans les 3 études, la réduction de la fréquence des crises lors de la phase de traitement par rapport à la phase initiale, a été significative aux posologies de 150 mg à 600 mg par jour par rapport au placebo. L'amplitude de l'effet est apparue dose dépendante; le gain par rapport au placebo en termes de réduction de la fréquence des crises ayant été de 19 à 27% pour le dosage 150 mg, de 26% pour 300 mg (1 étude) et de 44 à 50% pour 600 mg par jour.

³ T= fréquence des crises standardisée sur une période de 28 jours sous traitement / B= fréquence des crises standardisé sur une période de 28 jours à l'état initial

Résultats sur les critères secondaires :

Etude	Traitement Dose quotidienne (nombre de prises par jour)	Nombre de patients ayant terminé l'étude	% de patients répondeurs	P (versus placebo)	% de patients sans crise au cours des derniers 28 jours	P (versus placebo)
009	Placebo	98	9		3	
	600 mg (2)	103	43	≤ 0,001	3	NS
	600 mg (3)	111	49	≤ 0,001	14	0,012
011	Placebo	96	6,2		1	
	150 mg (3)	99	14,1	0,087	7	NS
	600 mg (3)	92	43,5	≤ 0,001	12	0,002
034	Placebo	100	14,0		8	
	50 mg (2)	88	14,77	0,84	5	NS
	150 mg (2)	86	31,4	≤ 0,006	6	NS
	300 mg (2)	90	40,0	≤ 0,001	11	NS
	600 mg (2)	89	50,56	≤ 0,001	17	NS

- Patients répondeurs :

L'augmentation absolue de la proportion de répondeurs dans les groupes traités par prégabaline par rapport au groupe placebo a été :

- de 8 à 17% à la dose de 150 mg
- de 26% à la dose de 300 mg
- de 32% à 40% à la dose de 600 mg

- Patients sans crise au cours des 28 derniers jours de traitement :

Le nombre de patients sans crise a été significativement plus élevé dans le groupe prégabaline 600 mg que dans le groupe placebo dans 2 études sur 3 : dans ces 2 études, la proportion de patients sans crise a été de 14% (versus 3% groupe placebo) et 12% (versus 1% sous placebo). L'augmentation absolue de la proportion de sans crise a donc été de 11% dans les 2 cas.

Pour les autres dosages (150 et 300 mg), la différence n'a pas été significative par rapport au placebo.

3.1.3 Tolérance au cours des essais dans l'épilepsie

Dans l'étude 009, les arrêts de traitements pour effets indésirables ont concerné 26% des patients du groupe prégabaline 600 mg administré en 2 prises par jour, 19% dans le groupe prégabaline 600 mg administrés en 3 prises par jour et 7% dans le groupe placebo.

Dans l'étude 011, les arrêts de traitements pour effets indésirables ont concerné 18,5% des patients du groupe prégabaline 600 mg traités en 3 prises par jour, 10% dans le groupe prégabaline 150 mg et 6,2% dans le groupe placebo.

Dans l'étude 034, les arrêts de traitements pour effets indésirables ont concerné 23,6% des patients du groupe prégabaline 600 mg traités par 2 prises par jour, 14,4% dans le groupe prégabaline 300 mg, 1,1% des patients sous prégabaline 150 mg et 5% dans le groupe placebo.

La fréquence des événements indésirables est apparue dose-dépendante.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été neurologiques :

- des étourdissements rapportés par 27,4% des patients traités par prégabaline (36,2% des patients traités par prégabaline 600 mg) contre 9,5% dans le groupe placebo.

- une somnolence rapportée par 19,8% des patients traités par prégabaline, (26,6% des patients traités par prégabaline 600 mg) contre 8,8% des patients du groupe placebo. Ont également été rapportés dans plus de 10% des cas : ataxie (12,7% versus 3,7% placebo), asthénie (10,9% versus 7,1%) et prise de poids (10,2% versus 1,4% placebo).

3.1.4 Conclusion

Les données présentées sont issues de 3 essais versus placebo d'une durée de 11 et 12 semaines. On ne dispose pas de donnée permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance (neuropsychique notamment) de la prégabaline à plus long terme dans cette pathologie chronique.

Plus de 1 000 patients présentant une persistance des crises d'épilepsie partielles malgré un traitement par au moins 1 antiépileptique et traité par 1 à 3 antiépileptiques ont été inclus.

Le critère principal retenu dans les études a été un ratio standardisé ; ce critère apparaît moins pertinent que le taux de patients répondeurs⁴, choisi en critère secondaire dans les études et qui constitue le critère principal de référence des recommandations européennes pour la conduite des essais cliniques dans l'épilepsie.

Aucun essai comparatif à un autre antiépileptique et notamment à la gabapentine n'a été présenté.

L'efficacité du traitement, évaluée sur le nombre de patients répondeurs (critère secondaire), est apparue, à la dose de 300 mg, du même ordre que celle observée avec d'autres antiépileptiques (augmentation absolue du nombre de répondeur de l'ordre de 20 à 30%). A cette posologie, environ 15% des patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables.

La dose de 600 mg s'est montrée la plus efficace avec une réponse absolue en termes de patients répondeurs comprise entre 30 et 40%, et une réponse absolue en termes de patients sans crise de 11%. Cette dose est aussi celle qui a conduit à la fréquence la plus élevée d'effets indésirables : notamment 36% d'étourdissement, 26% de somnolence. Les arrêts de traitement à cause d'effets indésirables ont varié, au dosage 600 mg de 18 à 26%.

⁴ la réponse au traitement étant définie comme une réduction d'au moins 50% du nombre de crises

3.2. Efficacité dans le traitement des DOULEURS NEUROPATHIQUES PERIPHERIQUES

Onze études versus placebo seul ont été présentées.

- 5 dans la neuropathie diabétique
- 5 dans la neuropathie post-zostérienne
- 1 ayant inclus à la fois des patients avec douleurs post-zostériennes et des patients avec douleurs neuropathiques diabétiques.

Une étude, prégabaline versus placebo ayant inclus un bras amitriptyline a été réalisée, dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques.

3.2.1 Etudes prégabaline versus placebo

Les onze études de phase III, randomisées multicentriques, en groupes parallèles contrôlées versus placebo, avaient une méthodologie commune.

Principaux critères d'inclusion

- Douleur neuropathique :
 - pour les douleurs neuropathiques diabétiques : polyneuropathie diabétique sensitivomotrice douloureuse distale et symétrique depuis au moins 1 an et HbA1c inférieure à 11%.
 - pour les douleurs neuropathiques post-zostériennes : douleur durant depuis plus de 3 mois après la cicatrisation des manifestations cutanées du zona (6 mois dans 1 étude)
- Score moyen de douleur supérieur à 4 sur échelle numérique allant de 0 à 10 (Numérical Rating Scale).
- Score supérieur à 40 mm sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 (incluse dans le Short Form Macgill Pain Questionnaire).

Dans la plupart des études, les patients ayant été traités sans succès par gabapentine 1 200 mg/j n'ont pas été inclus.

Traitements :

- prégabaline : dosages de 150 mg⁵ à 600 mg par jour administrés en 2 ou 3 prises par jour.
- dans certaines études, la posologie était adaptée à la clairance de la créatinine.

Durée des études :

En fonction des études, la durée de traitement a été 5 à 13 semaines dont 1 à 2 semaines de phase de titration et 1 semaine de diminution des doses.

Dans 5 études, la durée de traitement a été de 12 semaines dont 1 phase d'augmentation progressive sur une semaine des doses:

- 2 études dans la neuropathie diabétique,
- 2 études dans les douleurs post-zostériennes,
- 1 étude dans les neuropathies diabétique et post-zostérienne⁶,

Dans les autres études, la durée de traitement a été inférieure à 12 semaines.

⁵ Deux études ont également inclus une posologie de traitement de 75 mg par jour mais cette posologie n'a, par la suite, pas été retenue par l'AMM.

⁶ Etude postérieure à l'AMM

Critères d'évaluation:

Critère principal :

- score moyen de douleur portant sur les 7 dernières évaluations du patient. Le score de douleur correspondait à l'évaluation par le patient de sa douleur des dernières 24 heures sur l'échelle numérique PI-NRS (Pain Intensity Numerical Rating Scale) allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale).

L'évaluation du soulagement de la douleur a aussi été exprimée :

- en termes de patients répondeurs (la réponse au traitement ayant été définie comme une diminution de la douleur d'au moins 50% par rapport au score sans traitement par LYRICA)
- par la variation du score moyen hebdomadaire de douleur.

Critères secondaires, notamment :

- troubles du sommeil
- SF-MPQ (Mac gill Pain Questionnaire)
- PGIC et CGIC (patient and clinician Global Impression of Change)
- SF-36 et EuroQoL

3.2.2 Résultats :

Plus de 1 500 patients ont été inclus dans les études réalisées dans la neuropathie diabétique et plus de 1 200 dans la neuropathie post-zostérienne.

Tous dosages confondus, les arrêts de traitement ont été plus fréquents chez les patients traités par prégabaline (10,8%) que sous placebo (5,1%), et ont été liés majoritairement à des étourdissements ou à une somnolence.

Résultats dans la neuropathie diabétique :

La médiane et la moyenne d'âge des patients inclus étaient d'environ 60 ans.

Les arrêts de traitement pour évènements indésirables se sont situés entre 3,9% (dosage 150 mg) et 10,9% (600 mg).

En fonction des études et de la posologie de la prégabaline :

- à la posologie de 150 mg/j, aucune différence n'a été montrée versus placebo sur le score moyen de douleur dans les 3 études ayant évalué cette dose.
- à la posologie de 300 mg/j, la réduction du score moyen de douleur versus placebo a été montrée de façon discordante en fonction des essais (2 études significatives sur 4).
- à la posologie de 600 mg/j, les résultats ont été concordants et ont montré une supériorité de la prégabaline versus placebo dans 4 études sur 5.

La réduction du score moyen de douleur [échelle de 0 à 10] dans les groupes traités par prégabaline versus placebo s'est située :

- entre 0,18 et 1,26 points⁷ à la posologie de 300 mg/j
- entre 0,97 et 1,45 points à la posologie de 600 mg/j.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse du nombre de patients répondeurs⁸ :

- différence non significative de la prégabaline 150 mg versus placebo
- augmentation absolue de 3,4 à 28% du pourcentage de patients répondeurs à la posologie de 300 mg/j de prégabaline par rapport au placebo

⁷ Ajustement méthode des moindres carrés

⁸ la réponse au traitement étant définie comme une diminution d'au moins 50% du score moyen de douleur par rapport au score moyen initial.

- augmentation absolue de 15,8 à 31% du pourcentage de patients répondeurs à la posologie de 600 mg/j de pregabaline par rapport au placebo.

Résultats dans la neuropathie post-zostérienne :

Les patients inclus avaient un âge moyen de 70 ans et la durée médiane de la douleur post-zostérienne était comprise entre 20 et 30 mois.

En fonction des études et de la posologie de la prégabaline, une différence significative par rapport au placebo a été montrée :

- à la posologie de 150 mg/j , dans 3 études sur 4
- à la posologie de 300 mg/j et 600 mg, dans 5 études sur 5.

La réduction du score moyen de douleur [échelle de 0 à 10] dans les groupes traités par prégabaline versus placebo s'est située :

- entre 0,07 et 1,2 à 150 mg/j
- entre 1,07 et 1,57 à 300 mg/j
- entre 1,69 et 2,02 à 600 mg/j

Le gain en termes de nombre de patients répondeurs, de la pregabaline versus placebo a été :

- à 150 mg de pregabaline de 3,2 à 19% ;
- à 300 mg/j de pregabaline de 17,7 à 22,3%
- à 600 mg/j de pregabaline de 24 à 30,1%

A partir des scores hebdomadaires de douleur, il a été montré dans les études cliniques allant jusqu'à 13 semaines, une diminution de la douleur dès la première semaine de traitement.

Résultats sur les critères secondaires dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes :

Les résultats sur la plupart des critères secondaires ont été cohérents avec ce qui a été observé pour les critères principaux et notamment sur les scores de douleur évalués par l'échelle visuelle analogique du SF-MPQ et le nombre de patients se considérant fortement ou très fortement améliorés.

Les résultats sur la qualité de vie (excepté certains domaines du SF-36) et la modification de l'humeur n'ont pas été différents de ceux observés avec le placebo.

Tolérance dans les neuropathies diabétiques et post-zostériennes :

Tous dosages confondus, 10,8% des patients traités par pregabaline ont arrêté le traitement contre 5% dans le groupe placebo. Les arrêts de traitements pour événements indésirables sont apparus liés à la dose de pregabaline :

- à 150 mg compris entre 2,5% et 12,5% (diabète : 3,9% et zona: 8,5%)
- à 300 mg compris entre 3,6 et 15% (diabète: 9,7% et zona : 21,7%)
- à 600 mg compris entre 5,8 et 25% (diabète 10,9% et zona 28,8%)

Les arrêts de traitement dans le groupe placebo ont été compris entre 3,7 et 7,1%.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été étourdissements et somnolence ; ils sont apparus dose-dépendants :

- étourdissements : 6,4% groupe placebo versus 21,7% groupes pregabaline (de 12,8% à 21,1% en fonction des dosages)
- somnolence : 3,8% groupe placebo versus 13,8% groupes pregabaline (de 8,9 à 22,4% en fonction des dosages).

Des oedèmes périphériques, une prise de poids, une asthénie, des troubles visuels (diplopie, vision trouble) et psychiatriques (confusion) et une sensation de bouche sèche ont également été observés plus fréquemment sous prégabaline que sous placebo.

3.2.3 Etude prégabaline versus placebo incluant un bras amitriptyline⁹

Etude ayant comparé l'efficacité de la prégabaline à 600 mg/j (administration en trois prises par jour) à celle du placebo et à celle de l'amitriptyline 75 mg/j chez les patients ayant une neuropathie diabétique.

L'analyse principale a comparé la prégabaline au placebo, l'amitriptyline jouant le rôle de comparateur actif de référence.

Les critères d'inclusion et le schéma de l'étude étaient comparables à ceux des études décrites ci-dessus réalisées dans les neuropathies diabétiques et les douleurs post-zostériennes.

L'étude a duré 9 semaines, dont 6 semaines de traitement à dose stable.

Résultats :

254 patients ont été randomisés.

La plupart des patients (86%) avaient un diabète de type 2 depuis environ 12 ans. L'âge moyen à l'inclusion était de 60 ans.

Avec une fréquence comparable dans les 3 bras, 26% des patients ont arrêté le traitement. La survenue d'effets indésirables a été la cause principale de ces arrêts dans les bras prégabaline et amitriptyline alors que le manque d'efficacité a été le motif principal dans le groupe placebo.

Résultats sur le critère principal (score de douleur sur une échelle de 0 à 10)

	Placebo (n=80)	Prégabaline (n=86)	Amitriptyline (n=87)
Score initial	6,3	6,9	6,4
Score en fin d'étude	4,6	3,96	3,67

La différence sur la diminution de la douleur (critère principal) n'a pas été statistiquement différente entre le groupe traité par prégabaline 600 mg et le groupe placebo ($p=0,08$).

En revanche, il a été observé une différence significative en faveur de l'amitriptyline par rapport au groupe placebo ($p=0,01$).

En termes de patients répondeurs (diminution d'au moins 50% du score de douleur), il n'a pas été observé de différence significative entre la prégabaline (39,5%) et le placebo (30%). Dans le groupe amitriptyline, le nombre de patients répondeurs a été plus important (46%) que dans le groupe placebo (30%), $p=0,034$.

Sur les critères secondaires, il a été montré une différence en faveur de la prégabaline par rapport au placebo sur les critères suivants :

- Douleur sur l'échelle VAS (SF-MPQ) et Present Pain intensity (SF-MPQ) à la première visite
- Interférence de la douleur avec le sommeil
- HADS- subscale anxiété
- 5 domaines de la SF-36

La différence sur les autres critères n'a pas été significative.

Dans le groupe amitriptyline, une différence significative versus placebo a été montrée pour les critères ci-dessus ainsi que pour les critères secondaires suivants :

⁹ LAROXYL (amitriptyline) est indiqué dans les algies rebelles.

- Present Pain Intensity (SF-MPQ) à la dernière visite
- Clinician Global Impression of change et Patient global impression of change
- 6 domaines de la SF36

Résultats de tolérance:

66% des patients traités par prégabaline ont rapporté au moins 1 événement indésirable, 68% dans le groupe traité par amitriptyline et 47% dans le groupe placebo.

Les effets indésirables graves sont survenus chez 3% des patients sous placebo, 5% des patients sous prégabaline et 6% des patients sous amitriptyline.

18% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un événement indésirable dans le groupe traité par amitriptyline contre 13% dans le groupe prégabaline et 6% dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe prégabaline ont été : étourdissements rapportés par 20,9% des patients traités (1,2% groupe placebo), neuropathie 10,5% (2,5% groupe placebo) et asthénie 7% (3,7% groupe placebo). Dans le groupe amitriptyline, les effets indésirables les plus fréquents ont été une sensation de bouche sèche (25,3% versus 2,5% groupe placebo), une somnolence (12,6% versus 1,2% groupe placebo) une asthénie (9,2% versus 3,7% groupe placebo) et des vertiges (6,9% versus 2,5% groupe placebo).

Les prises de poids (supérieure à 7% du poids initial) ont été plus fréquentes dans le groupe traité par prégabaline que dans les autres groupes (3,5% des patients contre 2,3% dans le groupe amitriptyline et 2,5% dans le groupe placebo).

Les œdèmes périphériques ont été plus nombreux dans le groupe prégabaline (5,8%) que dans les groupes amitriptyline (1,1%) et placebo (0%).

Conclusion

L'étude a comparé la prégabaline (600 mg/jour) au placebo pendant 9 semaines chez des patients diabétiques avec des douleurs neuropathiques depuis au moins 1 an. Un bras amitriptyline (75 mg/j) servait de comparateur actif de référence.

256 patients ont été randomisés ; environ 25% des patients inclus dans chaque bras ont arrêté le traitement avant la fin de la phase de traitement à dose fixe (8^{ème} semaine de traitement).

Le traitement par prégabaline n'a pas été, que ce soit sur l'amélioration du score de la douleur (critère principal) ou sur le taux de patients répondeurs (39,5% de patients répondeurs contre 30% groupe placebo), statistiquement plus efficace que le placebo. Une différence en faveur de la prégabaline a été montrée sur certains critères secondaires.

Une différence significative a été montrée en faveur de l'amitriptyline par rapport au placebo sur le critère principal et la plupart des critères secondaires (notamment 46% de patients répondeurs contre 30% dans le groupe placebo).

La fréquence des effets indésirables a été comparable dans les 2 groupes de traitements actifs, et supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

3.2.4 Conclusion dans le traitement des douleurs neuropathiques

L'efficacité de LYRICA dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique a été montrée à partir de 12 études réalisées versus placebo dans deux types de neuropathie périphérique : la neuropathie diabétique et la neuropathie post-zostérienne.

Une réduction du score de douleur de 1 à 2 points (sur une échelle allant de 0 à 10 points) a été montrée, variant selon les doses quotidiennes et le type de douleur neuropathique traitée.

L'effet est apparu constant et plus important à 600 mg par jour (posologie maximale) qu'aux posologies de 300 mg ou 150 mg. A cette dose de 600 mg, les effets indésirables ont été les plus nombreux (20 à 30% de cas de vertiges ou de somnolence).

Dans la neuropathie diabétique, le gain en termes de patients répondeurs¹⁰ a été en fonction des études de 3,4% à 28% pour la prégabaline 300 mg et de 15,8 à 31% pour la prégabaline 600 mg (différence absolue par rapport au placebo). Pour les groupes traités par prégabaline 150 mg, aucune différence par rapport au placebo n'a été mise en évidence.

Dans la douleur post-zostérienne, le gain en termes de patients répondeurs a été d'environ 20% à 300 mg/j et d'environ 30% à 600 mg/j. A 150mg, la différence était significative par rapport au placebo et le gain en termes de patients répondeurs de 3,3 à 18,9%.

Une étude comparative amitriptyline 75 mg / jour versus placebo, dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique, a inclus un bras prégabaline 600 mg / jour. Sur le score de douleur ou le nombre de patients répondeurs, il n'a pas été mis en évidence de différence entre la prégabaline 600 mg et le placebo. Les résultats descriptifs ont été en faveur de l'amitriptyline par rapport à la prégabaline pour le nombre de patients répondeurs (39,5% de répondeurs sous prégabaline contre 46% pour le groupe amitriptyline).

Les étourdissements et la somnolence ont été les effets indésirables les plus fréquents sous prégabaline et ont été rapportés par environ 1/3 des patients traités par 600 mg. Une prise de poids a été observée chez les patients traités par prégabaline 600 mg (3,5%) : les éventuelles conséquences d'une prise de poids sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques ne sont pas connues.

La durée de l'étude en double aveugle la plus longue a été de 12 semaines ; les données des études en ouvert d'une durée supérieure à 1 an sont en faveur du maintien de l'efficacité du traitement. L'évaluation de la douleur a été globale et aucune donnée sur les composantes de la douleur neuropathique comme l'allodynie, n'est fournie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1 Service médical rendu dans le traitement en association des crises partielles d'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie grave altérant la qualité de vie des patients. Les crises peuvent avoir des conséquences graves et être associées à des risques d'accidents. Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies.

¹⁰ La réponse au traitement a été définie comme une réduction d'au moins 50% du score de douleur.

LYRICA est un traitement symptomatique indiqué en association aux autres antiépileptiques dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. L'efficacité et les effets indésirables sont dose-dépendants et le rapport efficacité / effets indésirables de LYRICA est important.

Dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie, LYRICA constitue un traitement de troisième intention après échec de deux monothérapies successives. De nombreuses alternatives médicamenteuses sont disponibles.

En termes de santé publique :

- le fardeau représenté par l'épilepsie partielle est modéré dans la mesure où l'épilepsie partielle est une pathologie fréquente (210 000 à 240 000 patients) et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire un handicap et une altération marquée de leur qualité de vie.
- le besoin thérapeutique est seulement en partie couvert par les nombreux antiépileptiques disponibles car 36 000 à 48 000 patients seraient atteints d'épilepsie partielle pharmacorésistants [Conférence de consensus mars 2004]. Bien que l'on ne dispose pas d'information permettant d'affirmer que LYRICA comble ce besoin non couvert, l'intérêt de disposer d'un anti-épileptique supplémentaire en cas de non réponse aux autres traitements est à souligner.
- il est impossible de présumer d'un apport de LYRICA en termes de morbidité (y compris la qualité de vie) dans la mesure où les essais ont été réalisés uniquement versus placebo et sur une période trop courte pour une approche de santé publique. Si un tel apport existait, il ne serait que faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité LYRICA dans cette indication.

Le service médical rendu par LYRICA dans le traitement en association des crises d'épilepsie partielles est important.

4.1.2 Service médical rendu dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques

Les douleurs neuropathiques sont liées à une lésion des voies de transmission des influx nociceptifs, du système nerveux central et/ ou du système nerveux périphérique.

Les étiologies peuvent être multiples (diabète, zona, infections, accident vasculaire cérébral...) mais ces douleurs présentent des caractéristiques communes en termes de délai d'apparition, de topographie douloureuse, d'expression clinique.

Les troubles subjectifs de la sensibilité (dysesthésies, paresthésies) et objectifs lors de la douleur provoquée (hyperpathie, hyper/hypoesthésie et allodynie) sont caractéristiques des douleurs neuropathiques.

Ces douleurs peuvent survenir en l'absence de stimulation nociceptive et peuvent associer un fond douloureux permanent et la survenue d'accès paroxystiques.

Elles peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et leur retentissement (fatigue, anxiété, dépression) peut être important.

LYRICA est un traitement symptomatique des douleurs neuropathiques périphériques.

L'efficacité de la prégabaline est dose-dépendante. Les résultats obtenus avec 600 mg de prégabaline par jour ont été supérieurs au placebo dans la quasi totalité des études mais l'effet symptomatique est apparu modeste. Comme dans l'épilepsie, la dose de 600 mg par jour est celle qui génère le nombre le plus important d'arrêts de traitements pour effets indésirables. Le rapport efficacité / effets indésirables est modeste.

Le traitement des douleurs neuropathiques ne repose pas sur les antalgiques habituels. Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Les spécialités TOFRANIL, ANAFRANIL et TEGRETOL ont une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques : leur niveau de preuve est faible mais ils sont utilisés en pratique clinique depuis longtemps et constituent des traitements de référence. Leurs effets indésirables peuvent être fréquents et gênants.

Certains antiépileptiques ne sont indiqués que dans certaines douleurs neuropathiques : NEURONTIN (douleur post-zostérienne) ; DIHYDAN (douleur du trijumeau) ou en particulier dans certains type de douleurs : TEGRETOL (douleur du glossopharyngien et du trijumeau).

En termes de santé publique :

- le fardeau représenté par les douleurs neuropathiques périphériques est modéré dans la mesure où ces dernières sont fréquentes (250 000 à 460 000 patients) et entraînent un retentissement psychosocial (fatigue, anxiété, dépression) variable selon les patients.
- le besoin thérapeutique est seulement en partie couvert par les traitements disponibles, peu nombreux, car les patients intolérants ou réfractaires aux traitements disponibles ne sont pas rares.
- il est difficile de présumer d'un apport de LYRICA en termes de morbidité (y compris la qualité de vie) dans la mesure où les essais ont été essentiellement réalisés versus placebo et sur une période trop courte pour une approche de santé publique. Les résultats de la seule étude versus comparateur actif ne permettent pas d'attendre une quelconque amélioration en termes de morbidité.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité LYRICA dans cette indication.

Le service médical rendu par LYRICA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

4.2.1 ASMR dans l'indication épilepsie :

LYRICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEURONTIN et aux autres antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des épilepsies partielles.

4.2.2 ASMR dans l'indication douleurs neuropathiques

LYRICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Traitement de l'épilepsie partielle

Le choix du traitement antiépileptique dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.

Le traitement est initié en monothérapie. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. Le maintien d'une monothérapie limite le risque d'interactions médicamenteuses et facilite l'observance au traitement.

Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine, le valproate de sodium constituent les traitements de référence. L'oxcarbazépine, la lamotrigine et la gabapentine sont indiquées en monothérapie de première intention ou en association.

L'addition d'un second antiépileptique est recommandée en cas de réponse insuffisante aux monothérapies précédentes. LYRICA représente donc une alternative aux traitements déjà disponibles.

4.3.2 Traitement des douleurs neuropathiques :

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques secondaires à une lésion du système nerveux périphérique ou central. Les étiologies sont multiples (traumatiques, infectieuses, médicamenteuses) et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés mais peuvent avoir, avec une étiologie différente, des similitudes .

Bien que présentant des caractéristiques communes, certaines douleurs neuropathiques ont une expression clinique propre. Certains médicaments ont été étudiés spécifiquement dans un type de neuropathie, comme la carbamazépine dans la névralgie du trijumeau.

Il n'a pas été retrouvé de consensus sur le traitement de ces douleurs.

Les traitements antalgiques classiques (paracétamol, AINS) sont rarement efficaces. L'effet des opioïdes reste controversé, peut être transitoire ou non adapté à un traitement au long cours.

L'arsenal thérapeutique du traitement des douleurs neuropathiques est limité : la prise en charge repose sur l'utilisation des antidépresseurs imipraminiques (imipramine et clomipramine) et de l'amitriptyline (LAROXYL) indiquée dans le traitement des algies rebelles. Les effets indésirables de ces produits sont notables.

Parmi les antiépileptiques, la carbamazépine (TEGRETOL) est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques en général et a été plus particulièrement étudiée dans le traitement de la névralgie du trijumeau et du glossopharyngien ; la gabapentine (NEURONTIN) est indiquée dans la douleur post-zostérienne.

Sur la base des études réalisées dans la polyneuropathie diabétique et la neuropathie post-zostérienne, LYRICA peut être utilisée chez l'adulte dans le traitement des douleurs neuropathiques de type périphérique.

LYRICA constitue une alternative aux traitements actuellement disponibles.

4.4. Population cible

4.4.1 Dans l'indication épilepsie

LYRICA est indiquée chez l'adulte, en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La population cible de LYRICA est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de patients épileptiques de l'ordre de 350 000 à 400 000 [A NAES 2004]
- une fréquence des crises partielles de 60% [ANAES 2004]

- une efficacité de la monothérapie dans environ 70 à 80% des cas : environ 20 à 30% des patients relèveront d'un traitement en association avec LYRICA

La population cible de LYRICA serait donc comprise entre 42 000 et 72 000 patients.

4.4.2 Dans l'indication des douleurs neuropathiques périphériques

LYRICA est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte.

Les données épidémiologiques globales sur les douleurs neuropathiques rapportent une prévalence de 0,6% [Bennett 1998¹¹] à 1% [EPAR LYRICA] en population générale soit entre 360 000 et 600 000 patients¹².

Sur la base des données et hypothèses suivantes :

- une population d'adultes de plus de 18 ans de 46 436 109 (INED 2004)
- un pourcentage de douleurs neuropathiques compris entre 0,6 et 1% dans la population générale
- parmi les douleurs neurogènes, 90% seraient d'origine périphérique [avis d'expert]

La population cible de LYRICA serait comprise entre 250 000 et 420 000 patients.

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 des spécialités LYRICA dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements de LYRICA 25, 50, 100 et 200 mg en boîte de 84 sont adaptés à une posologie de 3 prises par jour pour un traitement de 1 mois dans les 2 indications

Les conditionnements de LYRICA 25, 75, 150 et 300 mg en boîte de 56 sont adaptés à une posologie de 2 prises par jour pour un traitement de 1 mois dans les 2 indications.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

¹¹ Population de référence : population des Etats-Unis d'Amérique.

¹² Une approche par étiologie de la douleur conduit, dans l'estimation basse, à des résultats de même ordre de grandeur que ceux de l'approche globale.