

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

NEURONTIN 100 mg, gélule

NEURONTIN 300 mg, gélule

NEURONTIN 400 mg, gélule

NEURONTIN 600 mg, comprimé pelliculé

NEURONTIN 800 mg, comprimé pelliculé

(Boîtes de 90)

Laboratoires PFIZER

gabapentine

Liste I

Date des AMM : 12 octobre 1994 (dosages 100mg, 300mg et 400mg)
25 juin 1998 (dosages 600mg et 800mg)

Extension d'indication : 13 septembre 2000

Inscrits sur les listes A Sécurité Sociale et Collectivités@

Motif de la demande : extension d'indication au traitement des "douleurs post-zostériennes de l'adulte".

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Gabapentine.

Indications**Indications antérieures à la demande :**

- Epilepsie :

Chez l'adulte :

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :

- soit en monothérapie (1^{ère} intention ou après échec d'une monothérapie antérieure),
- soit en association à un autre traitement antiépileptique.

Chez l'enfant de plus de 12 ans :

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :

- soit en monothérapie (1^{ère} intention ou après échec d'une monothérapie antérieure),
- soit en association à un autre traitement antiépileptique.

Chez l'enfant à partir de 3 ans (NEURONTIN 100 mg, 300 mg et 400 mg):

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :

- en association à un autre traitement antiépileptique.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

- Douleurs post-zostériennes de l'adulte.

Posologie :

Le traitement doit être administré en 2 ou 3 prises par jour (excepté pour les doses quotidiennes inférieures à 300 mg).

Dans l'épilepsie : cf RCP

Dans les douleurs post-zostériennes de l'adulte :

- Instauration du traitement

La posologie quotidienne de 900 mg peut être atteinte en une semaine, celle de 1.200 mg en une semaine supplémentaire, soit :

- du 1^{er} au 3^{ème} jour : 1 gélule à 300 mg le soir
- du 4^{ème} au 6^{ème} jour : 1 gélule à 300 mg matin et soir, soit 600 mg par jour
- du 7^{ème} au 13^{ème} jour : 1 gélule à 300 mg matin, midi et soir, soit 900 mg par jour
- à partir du 14^{ème} jour : 1 gélule à 400 mg matin, midi et soir, soit 1.200 mg par jour
- si nécessaire, la dose de 1.200 mg peut être atteinte en 1 semaine.

- Adaptation de la posologie

La posologie moyenne est de 1.200 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle au traitement, la posologie pourra être augmentée à 1.800 mg en une semaine puis à 2.400 mg et jusqu'à une posologie de 3.600 mg.

Chez l'insuffisant rénal : la posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

N	:	Système nerveux
03	:	Antiépileptiques
A	:	Antiépileptiques
X	:	Autres antiépileptiques
12	:	Gabapentine

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux central
C6	:	Convulsions / épilepsie
P3	:	Antiépileptiques (anticonvulsivants) actifs sur les épilepsies partielles
P3-2	:	Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

et

P3-1	:	Médicaments de première intention
------	---	-----------------------------------

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique:

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans le traitement des douleurs post-zostériennes.

- Médicaments à même visée thérapeutique:

Les spécialités utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques et les algies rebelles.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des études cliniques et données comparatives

Deux études ont comparé NEURONTIN versus placebo dans le traitement des douleurs post-zostériennes de l'adulte.

Les patients étaient en moyenne âgés de 73 ans et présentaient des douleurs post-zostériennes persistantes depuis plus de trois ans dans l'étude n°1 et depuis plus de quatre ans dans l'étude n°2.

L'étude n°1 (n=229) a duré 8 semaines, schéma posologique:

- dose initiale de 900 mg/jour
- dose maximale de 3.600 mg/jour, atteinte au bout de la 4^{ème} semaine et poursuivie pendant les 4 semaines suivantes.

L'étude n°2 (n=334) a duré 7 semaines, schéma posologique:

- dose initiale de 300 mg/jour
- dose maximale de 1.800 mg/jour ou de 2.400 mg/jour, atteinte au bout de la 3^{ème} semaine et poursuivie pendant les 4 semaines suivantes.

1 – Efficacité:

Critères principaux :

- modification du score de la douleur entre le début et la fin de l'essai.
La douleur a été évaluée à partir de l'échelle numérique de Likert, graduée de "0" (pas de douleur) à "10" (douleur maximale).
- nombre de patients répondeurs c'est-à-dire présentant un pourcentage de réduction de la douleur d'au moins 50 %.

	Etude n°1		Etude n°2		
	NEURONTIN 3.600 mg/j n=109	Placebo n=116	NEURONTIN 1.800 mg/j n=115	NEURONTIN 2.400 mg/j n=108	Placebo n=111
Score de douleur					
- score initial	6,3	6,5	6,5	6,5	6,4
- score final	4,2	6,0	4,3	4,2	5,3
- différence	-2,1 *	-0,5	-2,2 *	-2,3 *	-1,1
% de répondeurs	34 (31 %)	16 (14 %)	37 (32 %) *	37 (34 %) *	16 (14 %)

* p<0,001

2 – Tolérance:

2-1 Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés :

	Etude n°1		Etude n°2		
	NEURONTIN 3.600 mg/j n=109	Placebo n=116	NEURONTIN 1.800 mg/j n=115	NEURONTIN 2.400 mg/j n=108	Placebo n=111
vertiges	27 (24 %)	6 (5 %)	36 (31 %)	36 (33 %)	11 (10 %)
somnolence	31 (27 %)	6 (5 %)	20 (17 %)	22 (20 %)	7 (6 %)
œdèmes périphériques	11 (10 %)	4 (3 %)	6 (5 %)	12 (11 %)	0

2-2 Les arrêts de traitement :

	Etude n°1		Etude n°2		
	NEURONTIN 3.600 mg/j n=109	Placebo n=116	NEURONTIN 1.800 mg/j n=115	NEURONTIN 2.400 mg/j n=108	Placebo n=111
Arrêts de traitement	24 (21 %)	21 (18 %)	22 (19 %)	23 (21 %)	17 (15 %)
Manque d'efficacité	-	2	2	1	4
Evénements indésirables	21	14	15	19	7
Autres raisons	3	5	5	3	6

En dépit d'une fréquence d'effets indésirables plus élevée chez les patients traités par NEURONTIN, les arrêts de traitement ne diffèrent pas entre les groupes NEURONTIN et placebo (de 15 à 21 %).

Service médical rendu

Les douleurs post-zostériennes, principale complication du zona au-delà de la cicatrisation des lésions cutanées, sont des douleurs neuropathiques chroniques, associant un fond douloureux continu et des accès paroxystiques souvent intolérables.

Ces douleurs surviennent essentiellement chez les sujets de plus de 60 ans et leur fréquence augmente avec l'âge.

Elles peuvent persister plusieurs mois voire plusieurs années.

Ces douleurs sont très invalidantes et entraînent une détérioration importante de la qualité de vie des patients.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'autre spécialité présentant cette indication.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

Une comparaison versus un médicament indiqué dans les algies rebelles ainsi qu'une étude sur l'association de NEURONTIN avec un antidépresseur tricyclique auraient permis de mieux situer NEURONTIN dans ce type de douleur.

NEURONTIN apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) dans le traitement des douleurs post-zostériennes de l'adulte, en terme de réduction des effets indésirables, par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques.

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement doit débuter après la crise de zona, dès l'apparition des premières douleurs neuropathiques.

En pratique, l'association avec un antidépresseur tricyclique est souvent instaurée.

Population cible dans le traitement des douleurs post-zostériennes de l'adulte

La population cible de NEURONTIN dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un taux d'incidence du zona compris entre 3,3/1.000 et 3,9/1.000 soit 200.000 à 230 000 patients
- une fréquence des douleurs post-zostériennes à 1 mois comprise entre 18% et 38%.

Sur ces bases, la population cible de NEURONTIN serait de l'ordre de 36.000 à 87.400 patients présentant des douleurs post-zostériennes à un mois.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de NEURONTIN 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le "traitement des douleurs post-zostériennes de l'adulte" et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

