



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2007

**LYRICA 25 mg gélule**

Boîte de 56 gélules (CIP : 365 127-0)

Boîte de 84 gélules (CIP : 365 135-3)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 814-1)

**LYRICA 50 mg gélule**

Boîte de 84 gélules (CIP : 365 128-7)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 815-8)

**LYRICA 75 mg gélule**

Boîte de 56 gélules (CIP : 365 129-3)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 816-4)

**LYRICA 100 mg gélule**

Boîte de 84 gélules (CIP : 365 130-1)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 817-0)

**LYRICA 150 mg gélule**

Boîte de 56 gélules (CIP : 365 131-8)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 818-7)

**LYRICA 200 mg gélule**

Boîte de 84 gélules (CIP : 365 132-4)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 819-3)

**LYRICA 300 mg gélule**

Boîte de 56 gélules (CIP : 365 133-0)

Boîte de 100 gélules (CIP : 565 820-1)

**Laboratoires PFIZER**

Prégabaline

Liste I

N03AX16

Date de l'AMM : 6 septembre 2004

Rectificatifs d'AMM :

Extension d'indication « Troubles Anxieux Généralisés chez l'adulte » : 20/03/2006

Extension d'indication « Douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte » : 07/09/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte ».

Cet avis ne concerne pas les indications dans l'épilepsie et dans le trouble anxieux généralisé.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Prégabaline

### 1.2. Indications

#### Douleurs neuropathiques :

Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques **et centrales** chez l'adulte.

#### Epilepsie :

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

#### Trouble anxieux généralisé :

Lyrica est indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte).

### 1.3. Posologie

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

Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas.

#### Douleurs neuropathiques :

Le traitement par prégabaline peut être instauré 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.

Utilisation chez les insuffisants rénaux : une réduction de la posologie devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (cf RCP).

Utilisation chez le sujet de plus de 65 ans : une réduction de la posologie de la prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (cf RCP).

#### Interruption du traitement par la prégabaline :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine, quelle que soit l'indication.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux  
N03 : Antiépileptiques  
N03A : Antiépileptiques  
N03AX : Autres Antiépileptiques  
N03AX16 : Prégabaline

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre antiépileptique indiqué dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte :

- Carbamazépine : TEGRETOL 20 mg/ml, suspension buvable, TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable, TEGRETOL L.P. 200 mg et 400 mg, comprimés pelliculés sécables à libération prolongée.

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antidépresseurs tricycliques indiqués dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte :

- imipramine – TOFRANIL
- désipramine – PERTOFRAN
- clomipramine - ANAFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001, spécialité non inscrite)

Analgésiques opioïdes :

- Tramadol - spécialités indiquées dans le traitement des douleurs modérées à sévères.
- Analgésiques morphiniques

# 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'extension d'indication « douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte », le laboratoire a versé au dossier l'étude pivot de l'AMM 1008-00-125.

Objectifs :

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la prégabaline versus placebo chez des patients atteints de douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière.

Méthodologie :

L'étude versus placebo en groupes parallèles était randomisée en double aveugle.

L'efficacité et la tolérance de la prégabaline, administrée à une posologie de 600 mg, 300 mg ou 150 mg répartie en 2 prises quotidiennes, ont été évaluées, pendant une période de 12 semaines, chez des patients atteints de douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière (tétraplégie ou paraplégie).

L'étude s'est déroulée sur plusieurs phases :

- o Une phase initiale d'une semaine précédait la randomisation des patients ;
- o Une phase de 12 semaines : les 3 premières semaines correspondaient à une période de titration forcée : des doses croissantes de prégabaline à 150, 300 et 600 mg ont été administrées en 2 prises par jour et ajustées à intervalle hebdomadaire, à la réponse et à la tolérance des patients ;

Critères d'inclusion :

- o Lésion de la moelle épinière datant de plus d'une année, non évolutive (phase chronique) depuis au moins 6 mois ;
- o Patients de plus de 18 ans atteints de douleurs neuropathiques centrales liées à une lésion de la moelle épinière ;
- o Score > 40 mm / 100 mm sur l'échelle visuelle analogique du Short-Form-McGill Pain questionnaire (SF-MPQ)
- o Au cours de la phase initiale, le patient devait avoir complété au moins 4 évaluations

de la douleur et obtenu un score moyen de douleur d'au moins 4 sur l'échelle de Lickert<sup>1</sup> allant de 0 à 10.

Les patients pouvaient être traités par des antalgiques, des antidépresseurs tricycliques et des anti-inflammatoires, à condition que ce traitement soit stable et ait été instauré avant le début de l'étude.

Les patients atteints de douleurs d'origine méconnue, ainsi que les patients nécessitant un traitement non autorisé au cours de l'étude n'ont pas été inclus.

Critère principal d'efficacité : score moyen final de la douleur obtenu sur l'échelle de Lickert. Ce score était calculé par la moyenne des scores quotidiens obtenus au cours des 7 derniers jours de traitement de l'étude.

Les taux de répondeurs au traitement ont également été évalués, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant eu une diminution de plus de 30 % ou de 50 % de leur score moyen initial de douleur. Ces taux de répondeurs ont été analysés par régression logistique.

#### Résultats :

Les résultats de l'analyse en ITT de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	<b>Placebo</b>	<b>Prégabaline</b>
<b>N (ITT)</b>	67	69
<b>150 mg/jour</b>	3/67 (4,5 %)	5/70 (7,1 %)
<b>300 mg/jour</b>	5/67 (7,5 %)	11/70 (15,7 %)
<b>600 mg/jour</b>	59/67 (88,1 %)	54/70 (77,1 %)
<b>Score moyen initial de la douleur (échelle de Lickert)</b>	6,727	6,540
<b>Score moyen final de la douleur (échelle de Lickert)</b>	6,273	4,623
<b>Variation moyenne ajustée</b>	- 0,433	- 1,967
	Différence = 1,533 IC 95 % [0,916 ; 2,150] p < 0,001	
<b>% de répondeurs ≥ 30 %</b>	16,4 %	42,0 %
	Odds ratio = 25,6 % IC 95 % [10,9 % ; 40,3 %] p = 0,001	
<b>% de répondeurs ≥ 50 %</b>	7,5 %	21,7 %
	Odds ratio = 14,3 % IC 95 % [2,7 % ; 25,9 %] p = 0,019	

#### Critère principal d'efficacité :

Après 12 semaines de traitement, la diminution du score moyen de la douleur sur l'échelle de Lickert a été significativement plus importante chez les patients traités par prégabaline que chez les patients traités par placebo (variation moyenne ajustée du score sur l'échelle de Lickert : - 1,967 dans le groupe prégabaline versus - 0,433 dans le groupe placebo).

Les pourcentages de patients ayant eu une réduction de plus de 30 % ou de plus de 50 % de leur score global de la douleur après 12 semaines de traitement ont été significativement plus importants chez les patients traités par prégabaline que chez les patients sous placebo.

<sup>1</sup> Echelle de Lickert de 11 points (0 = absence de douleur ; 10 = douleur maximale) ;

### Tolérance :

Dans le groupe prégabaline, 95,7 % des patients ont eu un événement indésirable versus 74,6 % des patients du groupe placebo.

Parmi ces patients, les événements indésirables potentiellement liés aux traitements ont concerné 82,9 % des patients du groupe prégabaline versus 49,3 % des patients sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les suivants :

	<b>Placebo</b>	<b>Prégabaline</b>
<b>Somnolence</b>	9 %	41,4 %
<b>Étourdissement</b>	9 %	24,3 %
<b>Asthénie</b>	6 %	15,7 %
<b>Sécheresse buccale</b>	3 %	15,7 %
<b>Constipation</b>	6 %	12,9 %
<b>Œdème</b>	0 %	12,9 %

Des événements indésirables sévères ont été observés chez 8 patients, 5 dans le groupe prégabaline versus 3 dans le groupe placebo. Dans le groupe prégabaline, il s'agissait d'un fécalome, d'une cellulite, d'une hémodilution, d'un œdème et d'une thrombocytopénie.

Les arrêts de traitement consécutifs à un événement indésirable ont concerné 21,4 % des patients sous prégabaline versus 13,4 % des patients sous placebo. La majorité de ces arrêts de traitement dans le groupe prégabaline ont été liés à une somnolence (5,7 %), des œdèmes (5,7 %) et de l'asthénie (4,3 %).

### Conclusions :

Cette étude a montré une efficacité de la prégabaline significativement supérieure à celle du placebo chez des patients atteints de douleurs neuropathiques centrales liées à une lésion de la moelle épinière.

Le profil de tolérance de la prégabaline observé dans cette étude semble comparable à celui observé dans les autres indications de ce médicament. Cependant, dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des événements indésirables en général, les événements indésirables touchant le Système Nerveux Central (SNC) et la somnolence en particulier, ont été accrus par rapport à ceux observés dans les autres indications de Lyrica.

Selon l'EPAR :

- la quantité d'effet observée dans cette étude en termes de diminution de la douleur est du même ordre que celles qui ont été observées dans les études ayant évalué la prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques. De même, en termes de répondeurs ( $\geq 50$  %) la différence observée entre les groupes placebo et les groupes prégabaline est du même ordre, malgré le fait que ce pourcentage ait été plus faible dans cette étude que celui qui avait été observé pour les douleurs neuropathiques périphériques.
- les événements indésirables supplémentaires seraient possiblement liés aux traitements associés à la prégabaline (en particulier le baclofène et les benzodiazépines).

Cette étude a permis de montrer l'efficacité de la prégabaline versus placebo uniquement dans le cadre des douleurs neuropathiques centrales liées à une lésion de la moelle épinière. La Commission de la Transparence rappelle tout de même que plusieurs autres étiologies sont à l'origine des douleurs neuropathiques dites centrales. Elle ne peut donc préjuger de la quantité d'effet de la prégabaline dans les douleurs neuropathiques centrales autres que celles dues à un traumatisme médullaire.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence regrette l'absence de comparaison directe de la prégabaline versus un traitement actif, notamment les antidépresseurs tricycliques.

Cependant, la Commission de la Transparence note que seule la spécialité Lyrica a été évaluée dans l'indication « douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte » au cours d'un essai récent de méthodologie rigoureuse.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les douleurs neuropathiques désignent l'ensemble des douleurs liées à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux. Elles peuvent être liées à des lésions du système nerveux central dont les étiologies les plus fréquentes sont les traumatismes médullaires, les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose en plaques. Les tableaux cliniques sont très souvent complexes ; chez un même patient, différents symptômes peuvent co-exister associant douleurs spontanées continues et/ou paroxystiques et douleurs provoquées : allodynies et hyperalgies<sup>2</sup>.

Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, ces douleurs peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques des douleurs neuropathiques centrales.

Le rapport efficacité / effets indésirables est modeste.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs neuropathiques représentent un fardeau de santé publique modéré. Toutefois celui représenté par les douleurs d'origine centrale est faible en raison du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (priorité du GTNDO\*). Dans les douleurs neuropathiques, le besoin thérapeutique est en partie couvert par les traitements disponibles.

Compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'impact de LYRICA en termes de morbidité (y compris de qualité de vie) dans la mesure où le seul essai disponible est uniquement réalisé versus placebo et son profil de tolérance est peu favorable.

De plus, la transposabilité des résultats de cet essai à la pratique n'est pas assurée en raison du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients de cet essai.

Au vu de ces données, LYRICA ne devrait pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu par LYRICA dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte est important.

---

<sup>2</sup> Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. The Neurologist 2005;11:111-122

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Lyrica n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques centrales de l'adulte.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3,4,5,6,7,8,9,10</sup>

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées en se fondant principalement sur leur étiologie, sur les symptômes présentés par le patient ou sur les mécanismes physiopathologiques. Une approche optimale nécessite la prise en compte de la diversité et de l'importante hétérogénéité des situations cliniques, qui peuvent évoluer dans le temps chez un même patient.

Les causes les plus fréquentes des douleurs neuropathiques centrales sont les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque et la traumatologie médullaire.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance peut en limiter la prescription. Les répondeurs à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Les recommandations de l'EFNS<sup>10</sup> (*European Federation of Neurological Societies*) préconisent en première intention une monothérapie suivie, en cas d'échec, d'une bithérapie associant deux médicaments de mécanisme d'action différents.

Dans les douleurs neuropathiques centrales, elles recommandent en première intention l'amitriptyline, la gabapentine et la prégabaline (l'amitriptyline et la gabapentine ne sont pas indiquées dans les douleurs neuropathiques centrales), et en seconde intention la lamotrigine et les opioïdes.

Toutefois, la Commission de la Transparence souligne que la prégabaline est un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge des douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte.

Le recours aux opioïdes (morphine orale, tramadol) peut se justifier chez les patients à la phase initiale du traitement, en situation d'échec au traitement ou en cas de réponse partielle, en particulier lorsqu'une douleur nociceptive coexiste. Les bénéfices à long terme de la thérapie opioïde doivent être pondérés compte tenu de l'apparition d'hyperalgies induites, de tolérance aux opioïdes, de comportements addictifs.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

<sup>3</sup>Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC 17-023-2005.

<sup>4</sup>Chen H, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004 ;79 :1533-1545

<sup>5</sup>Eisenberg E et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(24):3043-52.

<sup>6</sup>Dworkin RH et al. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.

<sup>7</sup>Maizels and al. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Aafp*, feb 1, 2005 :vol 71 (3).

<sup>8</sup>Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *The Cochrane Collaboration*. 2005.

<sup>9</sup>Wiffen P and al. Anticonvulsivants drugs for acute and chronic pain. *The Cochrane Collaboration*. 2005

<sup>10</sup>Attal et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13 : 1153-1169.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient nécessite une évaluation régulière et des adaptations de la stratégie thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie sous-jacente.

Le traitement des douleurs chroniques doit souvent comporter une prise en charge non pharmacologique, fondée sur l'utilisation de traitements physiques et/ou psychothérapeutiques.

#### **4.4. Population cible**

Selon l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2007 la population française adulte (≥ 18 ans) était de 44 751 445.

La prévalence des douleurs neuropathiques périphériques et centrales pourrait être estimée à 1%<sup>11</sup>, soit environ 450 000 patients en France.

D'autres articles estiment la prévalence des douleurs neuropathiques centrales et périphériques entre 2 % et 3 % de la population générale<sup>12,13</sup>.

Selon le laboratoire, le nombre de patients atteints de douleurs neuropathiques centrales serait compris entre 79 093 et 80 013 patients. Ces chiffres correspondent à la somme des patients atteints de douleurs neuropathiques centrales dans la sclérose en plaque, les AVC et les traumatismes médullaires<sup>14,15,16,17</sup>.

Les étiologies des douleurs neuropathiques centrales ne se limitant pas uniquement à la sclérose en plaque, les AVC et les traumatismes médullaires, cette population cible semble être sous-estimée.

Ainsi, la population cible de Lyrica dans son extension d'indication « douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte » est au minimum de 80 000 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 dans l'indication « douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

##### **4.5.1. Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 65 %**

---

<sup>11</sup>EPAR Lyrica.

<sup>12</sup>Gilron et al. Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 (3) : 265-75

<sup>13</sup>Moulin D. The role of opioids in the management of neuropathic pain. Paincare 2004; 4 (2) :3-7

<sup>14</sup>ANAES 2001 : Conférence de consensus « la sclérose en plaque »

<sup>15</sup>Osterberg et al. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. European Journal of pain 2005, 9 : 531 – 542.

<sup>16</sup>Andersen et al. Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995 ; 61 : 187-193

<sup>17</sup>CEMKA-EVAL réalisée pour le laboratoire Pfizer : Etude documentaire sur la prévalence des patients souffrant de douleurs neuropathiques en France 2002 .