



numéro 67
mars 2005

Notes sur les technologies de la santé en émergence

La prégabaline dans le traitement de la douleur neurogène périphérique

Sommaire

- ✓ **La prégabaline est un anticonvulsivant sous examen au Canada. Son usage a été approuvé dernièrement aux États-Unis et en Europe dans le traitement de la douleur neurogène périphérique chez l'adulte.**
- ✓ **Dans la plupart des essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) de courte durée sur la prégabaline dans la neuropathie diabétique périphérique (NDP) et la névralgie herpétique (NH), les scores de douleur moyens s'abaissent beaucoup et rapidement. Comparativement au placebo, le nombre de personnes dont le score de douleur diminue de $\geq 50\%$ est plus élevé sous l'influence de la prégabaline.**
- ✓ **L'étourdissement et la somnolence sont les effets indésirables les plus fréquents. La prégabaline entraîne plus d'abandons pour cause d'effets indésirables que le placebo.**
- ✓ **Bien que la prégabaline semble efficace dans le traitement de la douleur neurogène, rien ne vient démontrer qu'elle est plus avantageuse que les traitements courants au Canada.**

La technologie

La prégabaline est un anticonvulsivant semblable à la gabapentine par son mécanisme d'action, quoique son début d'action et l'atteinte de la dose optimale soient plus rapides¹. Son mécanisme d'action n'est pas tout à fait élucidé; le médicament soulagerait la douleur neurogène en réduisant l'afflux de calcium aux terminaisons nerveuses et la libération subséquente de neurotransmetteurs excitateurs dans le système nerveux central^{1,2}.

Stade de la réglementation

Actuellement, la prégabaline (Lyrica^{MC}) est sous examen au Canada³. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé l'emploi du médicament dans la prise en charge de la douleur neurogène présente dans la NDP et la NH en décembre 2004⁴. En juillet 2004, l'Union

européenne (UE) a autorisé l'usage de la prégabaline dans la douleur neurogène périphérique et dans l'épilepsie à titre de thérapie d'appoint⁵.

Groupe cible

La douleur neurogène découle d'une lésion d'un nerf⁶. Les deux types de douleur neurogène périphérique les plus fréquents sont la NH, qui peut survenir après une poussée de zona, et la NDP, qui frappe de 10 % à 16 % des personnes souffrant de diabète^{6,7}. Règle générale, les symptômes sont une sensation de brûlure, de la douleur en coup de poignard, du picotement et de l'engourdissement, ou une sensibilité exacerbée au toucher. La douleur peut être omniprésente et s'accroître, et éventuellement perturber le sommeil et entraîner une dépression, de l'anxiété ou une incapacité grave⁸.

Pratique courante

La douleur neurogène est incurable, seuls des traitements symptomatiques sont offerts. Les lignes directrices actuelles, fondées sur des données de qualité rigoureuse issues d'ECR, indiquent que les anticonvulsivants, le timbre de lidocaïne, les analgésiques opiacés, la capsaïcine (crème topique) et les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont des traitements médicamenteux d'efficacité démontrée^{9,10}. Aucun de ces médicaments ne supprime la douleur complètement; par ailleurs, de nombreux patients ne répondent pour ainsi dire pas à aucun d'entre eux^{9,10}.

Données probantes

Quatre ECR rigoureux ont été publiés¹¹⁻¹⁴ et des données sur d'autres essais¹⁵⁻¹⁸ sont disponibles dans des résumés. D'autre part, le Rapport d'évaluation public européen⁵ renferme d'autres renseignements à ce sujet. Dans l'UE, l'autorisation d'utiliser la prégabaline a été accordée par suite de l'examen des résultats de 12 ECR, dont 10 sont présentés au tableau 1. Les deux autres essais ont été interrompus prématurément pour des motifs inconnus. Les essais cliniques énumérés au tableau 1 comparent la prégabaline à des doses variant de 150 mg/jour à

Tableau 1 : Résultats d'ECR achevés évaluant l'efficacité à court terme de la prégabaline comparativement au placebo dans le traitement de la douleur neurogène périphérique

Étude	Durée (semaines)	Nombre de patients*		Nombre de patients dont la douleur diminuée ≥50 %		Avantage relatif (IC de 95 %)	NNT (IC de 95 %)
		Placebo	Prégabaline†	Placebo	Prégabaline†		
Neuropathie diabétique douloureuse							
NDP-014 ¹⁵	6	85	161	12	47	2,1 (1,2 à 3,7)	7 (4 à 20)
NDP-029 ¹²	5	97	164	17	77	2,7 (1,7 à 4,3)	3 (3 à 5)
NDP-040 ⁵	8	81	87	24	34	1,3 (0,9 à 2)	NE
NDP-131 ¹³	8	70	76	10	30	2,8 (1,5 à 5,2)	4 (3 à 9)
NDP-149 ¹⁷	12	97	299	28	110	1,3 (0,9 à 1,8)	NE
Névralgie herpétique							
NH-030 ⁵	5	88	84	15	18	1,3 (0,7 à 2,3)	NE
NH-045 ¹⁴	8	81	157	8	42	2,7 (1,3 à 5,5)	6 (4 à 14)
NH-127 ¹¹	8	84	89	17	44	2,4 (1,5 à 3,9)	3 (2 à 6)
NH-19 ¹⁸	13	94	276	7	83	4,0 (1,9 à 8,4)	4 (3 à 7)
Neuropathie diabétique douloureuse et névralgie herpétique							
Étude-155 ¹⁶	12	65	132	15	67	2,2 (1,4 à 3,5)	4 (2 à 7)

* Analyse suivant le principe de vouloir traiter portant sur le nombre total de patients randomisés. † Dans certains essais, il y a plus d'un groupe traité par la prégabaline. Toutes les données tirées de la discussion scientifique présentée dans le Rapport d'évaluation public européen⁵ sont comparées aux résultats publiés, le cas échéant. L'hétérogénéité entre les études a empêché le regroupement des données à des fins statistiques. IC = intervalle de confiance; NDP = neuropathie diabétique périphérique; NE = non évaluable avec confiance; NH = névralgie herpétique; NNT = nombre nécessaire à traiter.

600 mg/jour au placebo. Dans l'ensemble, 2 367 personnes ont été traitées durant une période allant de cinq à 13 semaines.

Dans ces essais cliniques, la fluctuation de l'intensité de la douleur est mesurée à l'aide d'une échelle de cotation numérique (ECN) de 11 points, où zéro indique l'absence de douleur et 10 indique la douleur la pire. Le principal critère de jugement dans toutes les études est le score de douleur moyen, défini comme la moyenne des sept dernières inscriptions dans le carnet de douleur pendant que les participants sont traités par le médicament à l'étude. Les taux de réponse, soit une réduction ≥50 % du score de douleur par rapport au moment de référence, sont également mentionnés. En moyenne, une baisse de ≥50 % est équivalente à une diminution de trois points à l'ECN. Cette baisse est considérée comme une amélioration importante du point de vue clinique¹⁹. Des paramètres d'intérêt secondaire, comme la qualité du sommeil et la qualité de vie, ont également été examinés. Pfizer a financé tous les essais présentés au tableau 1.

Dans la plupart des essais, la prégabaline amène une réduction notable des scores de douleur moyens comparativement au placebo^{11-16,18}. L'écart moyen de score de douleur entre le placebo et la prégabaline

varie de -0,18 à -1,57 point à la dose quotidienne de 300 mg^{12-14,17,18} à -0,64 à -2,02 points à la dose quotidienne de 600 mg^{11,12,15-18}. Concernant la prégabaline à la dose de 150 mg/jour, les résultats ne sont pas toujours significatifs^{15,17}. Ce n'est qu'à la dose de 600 mg/jour que l'ampleur de l'atténuation de la douleur correspond à « grandement amélioré » ou mieux selon l'échelle d'impression de changement global (PGIC)¹⁹. Il s'agit d'un changement du score de douleur d'au moins -1,74, à savoir une amélioration importante sur le plan clinique. L'effet est rapide (dès la semaine 1) et constant pendant la période de traitement. Il est nécessaire de traiter de trois (IC de 95 % : 2 à 6) à sept patients (IC de 95 % : 4 à 20) par la prégabaline plutôt que par le placebo pour qu'un patient supplémentaire bénéficie d'une réduction ≥50 % de la douleur par rapport au moment de référence (tableau 1). La qualité du sommeil s'est également améliorée¹¹⁻¹⁴.

La disparité entre les études sous l'angle de l'ampleur de l'effet pourrait tenir à la posologie (150 mg/jour à 600 mg/jour en deux ou trois prises) et à la population à l'étude (NDP contre NH).

Comme la prégabaline provoque de la somnolence, la perception de la douleur peut être modifiée. Si l'on ne tient pas compte des données sur les patients

ayant ressenti de la somnolence et que l'on analyse de nouveau les autres données de l'essai, la prégabaline exerce toujours un effet analgésique remarquable⁵.

Trois des 10 essais présentés ici comptent des personnes n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par la gabapentine (dose ≥ 1 200 mg/jour)¹⁶⁻¹⁸. Ce sont ces patients à qui les cliniciens canadiens envisageraient de prescrire la prégabaline. On ne connaît pas toutefois le nombre de patients réfractaires à la gabapentine dans ces trois essais cliniques, ni leur réponse à la prégabaline.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous l'effet de la prégabaline, comparativement au placebo, sont l'étourdissement [différence de risque (DR) : 19,9 %; IC de 95 % : 18,1 à 21,7] et la somnolence (DR : 14 %; IC de 95 % : 12,4 à 15,7)⁵. Les autres effets indésirables courants comprennent la vision trouble (DR : 4,5 %; IC de 95 % : 3,6 à 5,5), la bouche sèche (DR : 4,8 %; IC de 95 % : 3,7 à 5,9), des préoccupations insensées (DR : 3,4 %; IC de 95 % : 2,5 à 4,2), l'œdème périphérique (DR : 5,3 %; IC de 95 % : 4,3 à 6,2) et le gain de poids (DR : 5,2 %; IC de 95 % : 4,4 à 6,0)⁵.

Par rapport au placebo, le risque d'effets indésirables sous traitement par la prégabaline s'accroît de 14,4 % (IC de 95 % : 12,1 à 16,7)⁵. Dans la même comparaison, la DR quant à un incident causant le retrait d'un participant augmente de 7,7 % (IC de 95 % : 6,2 à 9,1) sous l'influence de la prégabaline⁵. Pour qu'une personne éprouve un effet indésirable ou abandonne prématurément l'étude, sept participants (IC de 95 % : 6 à 8) et 13 participants (IC de 95 % : 11 à 16) respectivement devraient être traités par la prégabaline plutôt que par le placebo.

Administration et coût

Le prix de la prégabaline au Canada n'a pas encore été établi. La posologie approuvée du médicament va de 150 mg/jour à 600 mg/jour en deux ou trois prises. Au Royaume-Uni, l'administration biquotidienne est moins coûteuse que trois prises par jour²⁰.

Activités dans le domaine

En septembre 2004, la FDA a approuvé l'emploi de la duloxétine (Cymbalta[®]) dans le traitement de la NDP. La duloxétine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

indiqué dans le traitement du trouble dépressif majeur, qui pourra désormais être utilisé dans le traitement de la NDP²¹.

La ruboxistaurine, inhibiteur de la protéine kinase C, est mise à l'épreuve dans des essais cliniques de phase III dans le traitement de la NDP et de la rétinopathie diabétique²².

Sativex[®], produit pharmaceutique dérivé du cannabis, est à l'étude dans la prise en charge de la douleur neurogène due à la sclérose en plaques²³.

Taux d'utilisation

L'adoption de la prégabaline variera selon la perception des cliniciens quant à son efficacité pratique comparativement à la gabapentine et en fonction de la possibilité de l'utiliser hors indication.

À noter que les effets bénéfiques et les effets néfastes de la gabapentine chez ces patients sont très bien connus, et que le médicament est disponible sous forme générique²⁴. Avant que l'emploi de la prégabaline dans la douleur neurogène ne se répande, peut-être sera-t-il nécessaire que des essais cliniques comparant directement la prégabaline et la gabapentine démontrent de façon concluante les avantages de la première par rapport à la seconde.

Le médicament sera sans doute plus prisé en usage hors indication. Par exemple, il a été étudié dans le trouble d'anxiété généralisée.

Questions d'implantation

Le coût du traitement par la prégabaline sera vraisemblablement supérieur à celui de la gabapentine d'appellation générique. Toutefois, cette dernière n'a pas été approuvée dans le traitement de la douleur neurogène par Santé Canada. Bien que la prégabaline semble efficace dans le traitement de la douleur neurogène, rien ne vient démontrer qu'elle est plus avantageuse que les autres traitements d'usage courant au Canada.

Les effets à long terme du traitement de la douleur neurogène par la prégabaline sont inconnus pour la plupart, aucun ECR à long terme sur ce sujet n'étant disponible. Il faudra disposer des coûts et conséquences comparatifs provenant d'essais cliniques comparant directement la prégabaline aux traitements recommandés pour préciser sa place dans la thérapie de la douleur neurogène^{9,10}.

Références

1. Frampton JE, et al. *Drugs* 2004;64(24):2813-20.
2. Huckle R. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(1):82-9.
3. *Pfizer Inc third-quarter 2004 performance report*. New York: Pfizer Inc; 2004 Oct 20. Available: http://www.pfizer.com/are/investors_releases/2004pr/mn_2004_1020.cfm (accessed 2005 Feb 28).
4. Pfizer statement on regulatory status of Lyrica. In: *Drugs.com* [database online]; 2004 Sep 2. Available: http://www.drugs.com/NDA/lyrica_040902.html.
5. *Lyrica: European public assessment report*. London: European Medicines Agency; 2004. Available: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm> (accessed 2004 Dec 7).
6. Backonja MM. *Am J Pain Manag* 2004;14(2 Suppl):9S-13S.
7. Daoussi C, et al. *Diabet Med* 2004;21(9):976-82.
8. Benbow SJ, et al. *QJM* 1998;91(11):733-7.
9. Dubinsky RM, et al. *Neurology* 2004;63(6):959-65.
10. Dworkin RH, et al. *Arch Neurol* 2003;60(11):1524-34.
11. Dworkin RH, et al. *Neurology* 2003;60(8):1274-83.
12. Lesser H, et al. *Neurology* 2004;63(11):2104-10.
13. Rosenstock J, et al. *Pain* 2004;110(3):628-38.
14. Sabatowski R, et al. *Pain* 2004;109(1/2):26-35.
15. Sharma U, et al. *Diabetes* 2000;49 Suppl 1:Abstract no 686-P.
16. Strojek K, et al. Presentation at 23rd American Pain Society Annual Scientific Meeting; 2004 May 6-9; Vancouver. Poster no 804. Available: <http://www.ampainsoc.org/abstract/2004/data/804/index.html>.
17. Toelle T, et al. Presentation at American Society of Anesthesiologists Annual Meeting; 2004 Oct 23-27; Las Vegas. Abstract no A967. Available: <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?jsessionid=B68B5DC2B603DC6FFA9AF7B3DCE5B7DA?year=2004&index=12&absnum=2214>.
18. van Seventer R, et al. Presentation at 23rd American Pain Society Annual Scientific Meeting; 2004 May 6-9; Vancouver. Poster no 800. Available: <http://www.ampainsoc.org/abstract/2004/data/800/index.html>.
19. Farrar JT, et al. *Pain* 2001;94(2):149-58.
20. Topol A. *Pregabalin--for neuropathic pain (update)* [APC/DTC briefing document]. London: London New Drugs Group; 2004. Available: www.druginfozone.nhs.uk/Documents/pregabalin_pain_2004.pdf?id=539316.
21. *FDA approves drug for neuropathic pain associated with diabetes* [FDA news release P04-87]. Rockville (MD):2004 Sep 7. Available: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01113.html> (accessed 2004 Dec 7).
22. *Ruboxistaurin for diabetic peripheral neuropathy* [New and emerging technology briefing]. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre; 2003. Available: http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2003reports/Ruboxistaurin.pdf.
23. *Sativex - investigational cannabis-based treatment for pain and multiple sclerosis*. London: SPG Media Ltd.; 2004. Available: http://www.drugdevelopment-technology.com/project_printable.asp?ProjectID=2681 (accessed 2004 Dec 6).
24. Chong MS. *Drugs* 2004;64(24):2821.

Citer comme suit : Hadj Tahar, A. *La prégabaline dans le traitement de la douleur neurogène périphérique* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 67]. Ottawa : L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Examineurs : Saifee Rashiq, MB, M.Sc., FRCPC, directeur, Division de la médecine de la douleur, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta), Gaylene Pron, Ph.D., épidémiologiste, Université de Toronto, Toronto (Ontario).

Le Dr Saifee Rashiq n'a aucun lien financier avec le médicament ou son fabricant.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)

ISSN 1486-2972 (imprimée)

CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386

RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT

ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À

OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION

DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

600-865 AVENUE CARLING

OTTAWA ON K1S 5S8