

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

NOUVELLE PRÉSENTATION

PRÉGABALINE

(Lyrica® – Pfizer Canada Inc.)

Indication : douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire la prégabaline sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation

1. Le CCCEM a passé en revue les résultats de trois nouveaux essais qui satisfont au protocole du PCEM depuis la première présentation. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés (ECR) sur la prégabaline chez les patients qui souffrent de neuropathie périphérique diabétique. Dans deux des trois essais, les résultats finaux de la comparaison entre la prégabaline et le placebo ne montrent pas une réduction statistiquement importante en ce qui concerne le niveau moyen de la douleur.
2. Le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique comprend plusieurs classes de médicaments, parmi lesquels les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la réabsorption de la sérotonine et de la norépiphradine et les anticonvulsifs. Dans chacune de ces classes figurent des médicaments moins chers que la prégabaline et qui n'en sont pas moins efficaces, si l'on se fie aux données probantes des ECR depuis la présentation initiale. La prégabaline et la gabapentine font partie de la même classe et elles sont toutes les deux des analogues structurels de l'acide gamma-aminobutyrique. Aucune donnée probante clinique directe ne vient confirmer les avantages thérapeutiques de la prégabaline sur la gabapentine.

Contexte

Cette nouvelle présentation de la prégabaline concerne la prise en charge de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique. Le médicament est déjà approuvé par Santé Canada pour la prise en charge de la douleur neuropathique liée à la névralgie postherpétique et à la douleur fibromyalgique. Le ministère a émis aussi un avis de conformité conditionnel pour utiliser le médicament en cas de douleur centrale neuropathique. La posologie initiale recommandée de prégabaline pour la neuropathie diabétique périphérique est de 150 mg par jour, à deux ou à trois reprises. La dose maximale approuvée est de 600 mg

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009, Nouvel examen du CCCEM – le 16 septembre
Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 septembre 2009

par jour à deux reprises. La prégabaline est offerte en capsules de 25 mg, de 50 mg, de 75 mg, de 150 mg et de 300 mg.

Historique des présentations

La prégabaline a été évaluée dans le cadre du traitement de la neuropathie diabétique périphérique et de la névralgie posthérpétique. Le CCCEM a recommandé de ne pas ajouter à la liste des médicaments couverts (voir Avis de recommandation finale du CCCEM du 25 janvier 2006).

L'étude méthodique initiale de la prégabaline a été faite par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) et elle comprend six ECR à double insu sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique (N = 1525). Un des six essais incluait de l'amitriptyline à 75 mg par jour, ce qui a donné des améliorations statistiquement significatives de point de vue du contrôle de la douleur par rapport au placebo. On n'a pas noté une telle amélioration avec la prégabaline. À des doses plus élevées, le médicament pourrait améliorer davantage le niveau de la douleur, mais le risque d'événements indésirables augmente. Le taux d'interruption du traitement à cause des effets indésirables était de 8,8 % pour la prégabaline (toutes les doses) et de 3,9 % pour le placebo. Parmi les effets indésirables les plus fréquents de la prégabaline, on note la somnolence, la confusion, les œdèmes périphériques, l'ataxie et l'asthénie. Le modèle initial pharmaco économique présenté par le fabricant comparait la prégabaline à la gabapentine et il était limité par la difficulté d'établir une dose équivalente entre les deux agents.

La nouvelle présentation du fabricant se base sur le nouveau modèle économique de la neuropathie diabétique périphérique qui compare la prégabaline (entre 150 et 300 mg deux fois par jour) avec la duloxetine (60 mg). De plus, la prégabaline a un nouveau prix qui est plus bas pour les capsules de 150 et de 300 mg inclus dans le modèle économique et plus élevés pour les capsules de 25, de 50 et de 75 mg qui n'étaient pas incluses dans le modèle.

Résumé des délibérations du CCEM

Le CCCEN a examiné l'information suivante préparée par le PCEM qui consiste en une étude méthodique des ECR à double insu sur la prégabaline chez les patients qui souffrent de neuropathie diabétique périphérique et une critique de l'évaluation pharmaco économique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique portait sur six essais de la précédente étude du PCEM concernant la prégabaline et sur trois nouveaux ECR à double insu (N = 1041) :

DPN-060 : Essai publié multicentrique des États-Unis de 13 semaines et qui randomise 167 patients qui prennent 600 mg de prégabaline par jour ou du placebo.

DPN-030 : Essai non publié multicentrique international de 12 semaines, qui randomise 412 patients qui prennent 150 à 600 mg de prégabaline par jour titré à cet effet, ou du placebo.

DPN-071 : Essai non publié multicentrique des États-Unis de 13 semaines qui randomise 456 patients traités par 300 à 600 mg de prégabaline par jour ou du r placebo.

Les trois nouveaux essais avaient une structure et une durée semblable aux six ECR à double insu de l'étude initiale. Tous les neuf essais étaient contrôlés et un des essais comportait aussi un groupe de référence avec de la amitriptyline. Aucun essai n'avait comme comparateur la

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009, Nouvel examen du CCCEM – le 16 septembre

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 septembre 2009

duloxetine, la gabapentine ou un autre médicament utilisé dans le traitement de la neuropathie diabétique périphérique. Dans les trois nouveaux essais, les abandons dans le groupe traité à la prégabaline étaient entre 16 % et 42 % et ils étaient entre 18 % et 28 % dans le groupe du placebo.

Dans quatre des six essais initiaux, mais non pas dans les trois nouveaux essais, on a exclu les patients qui ne répondaient pas assez bien ou qui avaient développé une intolérance pour la gabapentine (à des doses supérieures à 1 200 mg par jour). On s'attendrait que les essais qui excluaient les patients qui ne répondent pas à la gabapentine puissent surestimer l'efficacité de la prégabaline, car les patients en échec de la gabapentine peuvent répondre moins bien à la prégabaline. De plus, il est difficile de généraliser les résultats des essais pour les patients qui ne répondent pas à la gabapentine.

Dans les trois nouveaux essais, la proportion de patients traités à la gabapentine avant les essais était 11 % à 22 %, mais on ne connaît pas leur réponse à la gabapentine.

Critères de jugement

Le principal critère dans les trois nouveaux essais était le niveau moyen de la douleur à la fin de l'essai. L'étude méthodique du PCEM a aussi tenu compte des paramètres suivants : proportion de patients dont le niveau moyen de la douleur est réduit de 50 % ou plus, qualité de vie, impression générale de changement et sommeil amélioré.

Efficacité clinique

- On note des différences statistiquement importantes de point de vue statistique entre la prégabaline et le placebo dans un des trois essais (DPN-060) en ce qui a trait à la différence dans le niveau moyen de douleur entre les traitements et la proportion de patients chez lesquels la réduction du niveau de douleur moyen est de 50 % et plus.
- On n'observe pas de façon uniforme dans les essais des améliorations statistiquement importantes dans les échelles de changements entre la qualité de vie (évaluées selon le questionnaire SF-36 sur la santé ou selon le questionnaire européen de la qualité de vie portant sur 5 domaines) et l'impression générale de patients du niveau de changement. L'importance clinique de ces différences était parfois incertaine. Dans trois nouveaux essais on note que la prégabaline améliore le sommeil plus que le placebo.

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Les trois nouveaux essais n'ont pas répertorié de nouveaux effets indésirables. Les événements indésirables les plus communs pour la prégabaline étaient la somnolence, l'œdème périphérique, la somnolence et le gain de poids.
- L'analyse de PCEM sur toutes les données des neuf essais a trouvé que la fréquence des abandons à cause d'événements indésirables est statistiquement plus importante dans les groupes traités avec prégabaline à 300 ou à 600 mg que dans le placebo [(11 % contre 5 %, respectivement); le nombre nécessaire pour nuire (NNH) = 17 (intervalle de confiance à 95 % allant de 11 à 40) et 16 % par rapport à 6 %; NNH = 10 (intervalle de confiance à 95 % allant de 8 à 16)] respectivement. Une corrélation semble exister entre les abandons de traitement à cause d'événements indésirables et la dose.

Coût et rapport coût-efficacité

Aux doses recommandées, le coût quotidien de la prégabaline (4,33 \$ pour les 300 à 600 mg) est plus élevé que le coût quotidien des antidépresseurs tricycliques (de 0,25 \$ à 1,21 \$), de la gabapentine (1,46 \$ à 3,48 \$ pour les 900 à 2400 mg) et de la duloxetine (3,56 \$ pour les 60

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009, Nouvel examen du CCCEM – le 16 septembre

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 septembre 2009

mg). Les analyses coût-efficacité et coût-utilité du fabricant établissaient une comparaison entre la prégabaline à 150 mg deux fois par jour, avec possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 300 mg deux fois par jour si la réponse est inadéquate et la duloxétine à 60 mg par jour (l'augmentation de la dose n'est pas permise), chez les patients qui souffrent de neuropathie diabétique périphérique et qui est en échec de traitement avec des antidépresseurs tricycliques et de la gabapentine. L'efficacité clinique est prouvée d'après les améliorations de 50 % et de 30 % et plus dans le niveau de la douleur, depuis le point de départ. Le CCCEM conclut que les effets cliniques présumés de la prégabaline ne sont pas prouvés par les résultats des ECR disponibles et par conséquent, l'évaluation économique du fabricant semble assez incertaine.

Autres observations

- Le CCCEM a examiné le remboursement de la prégabaline en tant qu'agent de troisième intention après les antidépresseurs tricycliques et l'anticonvulsant. On n'a pas trouvé des essais pour cette population de patients qui évaluent la prégabaline. Les autres options de troisième intention sont moins chères que la prégabaline. Sans essais qui permettent d'évaluer la duloxétine comme une option de troisième intention, ce médicament fait partie d'une classe différente et offre donc des options thérapeutiques différentes.
- En absence d'ECR qui comparent directement la duloxétine et la prégabaline, le CCCEM a discuté des essais cliniques qu'il a examinés au moment de la recommandation de duloxétine et les membres ont observé des réductions statistiquement importantes au niveau de la douleur, lors des résultats finaux de l'essai.
- Parmi les limitations des essais, il faut noter que la période d'observation d'un trouble chronique a été brève et que le taux total des abandons de traitement est élevé. Le problème que pose la réponse massive au placebo dans les cas de douleur neuropathique diabétique périphérique limite davantage l'évaluation des données.
- On n'a pas relevé des données probantes dans les ECR à double insu permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la prégabaline dans les autres traitements de douleur neuropathique diabétique périphérique (comme les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la réabsorption de la sérotonine et de la noréphadrine ou les opiacés) malgré le potentiel de ces combinaisons dans la pratique clinique.
- Le CCCEM est au courant de la récente publication, par la direction des Évaluation des technologies de la santé (ETS) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), d'une étude méthodique sur l'efficacité et sur l'innocuité des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs spécifiques de recaptage de la sérotonine et de la noréphadrine et des anticonvulsifs pour traiter la douleur neuropathique, peu importe son étiologie. Les différences dans les rapports d'ETS et du PCEM portent sur les types de douleur neuropathique examinée, la disponibilité des documents non publiés et aussi sur le fait que le rapport d'ETS se concentre sur les classes de médicaments et non pas sur les traitements précis. Le rapport d'ETS note des différences notables de point de vue statistique entre les antidépresseurs, les anticonvulsifs et les inhibiteurs spécifiques de recaptage de la sérotonine et de la noréphadrine qui ne peuvent pas être détectées sans les analyses statistiques appropriées.

Membres présents

Le 15 juillet 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M.. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle, D^r Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009, Nouvel examen du CCCEM – le 16 septembre
Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 septembre 2009

Le 16 septembre 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, D^r Michael Evans, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M.. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle, D^r Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Membres absents

Le 15 juillet 2009 : D^r Michael Evans.

Le 16 septembre 2009 : personne.

Conflits d'intérêts

Un des membres du CCCEM a indiqué avoir reçu du financement institutionnel apr Pfizer Canada inc., mais il n'a pas reçu de paiement direct et le financement n'était pas relié à la prégabaline. Ainsi, ce fait ne l'a pas empêché de participer à la discussion et au vote.

Sur le présent document

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Les évaluations cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM se basent sur des documents publiés et inédits disponibles jusqu'au moment de la recommandation. Un aperçu de ces examens et une version en langage clair de ces documents seront affichés sur le site de l'ACMTS dès qu'ils seront disponibles.

Le fabricant a examiné le document et il n'a pas demandé qu'on enlève les renseignements confidentiels conformément aux lignes directrices relatives.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne viennent pas se substituer au médecin soignant, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009, Nouvel examen du CCCEM – le 16 septembre
Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 septembre 2009