



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

04 octobre 2006

**PERTOFRAN 25 mg, comprimé enrobé,**  
**Boîte de 40 comprimés (CIP : 308 206-2)**

**NOVARTIS PHARMA SAS**

Désipramine (chlorhydrate de)

liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 27/07/1988

Date du rectificatif d' AMM :

12/06/2001 extension d'indication « douleurs neuropathiques de l'adulte »

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

désipramine (chlorhydrate de)

## 1.2. Indications

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ;
- Douleurs neuropathiques de l'adulte.

## 1.3. Posologie

### Dépression :

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour. La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

### Douleurs neuropathiques de l'adulte :

Le traitement doit débuter à doses faibles : 25 mg par jour en une prise vespérale pendant la 1<sup>re</sup> semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée, par paliers de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines, selon la tolérance, et jusqu'à une dose de 100 mg/jour. La posologie est individuelle, la dose moyenne efficace se situe généralement autour de 75 à 100 mg par jour.

Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace, et l'intérêt du traitement doit être réévalué de façon périodique.

### Populations à risque :

- Sujet âgé : le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée. L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).
- Insuffisants hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC ( OMS 1<sup>er</sup> janvier 2006)

N	: SYSTEME NERVEUX
N06	: PSYCHOANALEPTIQUES
N06A	: ANTIDEPRESSEURS
N06AA	: INHIBITEURS NON SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE
N06AA01	: Désipramine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- imipramine – TOFRANIL (extension d'indication du 12/06/2001).
- amitriptyline - LAROXYL : douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte (changement de libellé d'indication du 21.11.2005)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques de l'adulte

- carbamazépine - TÉGRÉTOL (extension d'indication du 09.07.2001)

#### Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- prégabaline - LYRICA

#### Médicaments indiqués dans un type particulier de neuropathie périphérique

- gabapentine - NEURONTIN : douleurs post-zostériennes
- carbamazépine - TEGRETOL : névralgie du trijumeau et du glossopharyngien
- phénytoïne - DI-HYDAN : névralgie du trijumeau.

#### Analgésiques opioïdes

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

#### Anesthésiques locaux

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par la firme repose sur les données bibliographiques anciennes ayant évalué l'efficacité de la désipramine dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes, et sur des données issues de comparaisons indirectes permettant de situer l'efficacité des antidépresseurs et des anticonvulsivants dans ces indications.

#### 3.1. Etudes comparatives versus placebo et comparateurs actifs

Les études fournies par le laboratoire sont relativement anciennes et présentent des insuffisances méthodologiques : critères de sélection des patients imprécis (concernant notamment l'intensité des douleurs), études réalisées en cross-over avec période intermédiaire de sevrage non systématique, critères d'évaluation non validés, brièveté de la durée d'évaluation du traitement. Les résultats de ces études sont difficilement interprétables (cf tableau 3).

L'étude la plus récente (Raja 2002) réalisée en cross-over (avec une période de sevrage intermédiaire) a comparé l'efficacité de 2 opioïdes (morphine et méthadone) et de 2 antidépresseurs tricycliques (nortriptyline et désipramine) à celle d'un placebo chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes. Une amélioration significative de la douleur a été observée sous traitements actifs versus placebo.

Il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 8 semaines dans le cadre d'une pathologie chronique.

#### 3.2. Données issues de comparaisons indirectes

Les données comparatives indirectes ont été fournies à partir d'études randomisées versus placebo ayant évalué les traitements utilisés comme antalgiques dans les douleurs neuropathiques : antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, désipramine, maprotiline et amitriptyline), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, gabapentine)<sup>1,2</sup>. Les douleurs neuropathiques les plus étudiées ont été celles observées au cours du diabète et des algies post-zostériennes<sup>3</sup>.

Une recherche bibliographique systématique (Collins<sup>4</sup>) effectuée à l'aide de bases informatisées (MedLine, EMBASE, CINAHL, Sigle, PubMed, The Cochrane Library, The Oxford Pain Relief Database) a porté sur les essais cliniques randomisés, double-aveugle, publiés entre 1984 et 1999, ayant comparé l'efficacité d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants à celle du placebo dans la neuropathie diabétique ou la neuropathie post-zostérienne de l'adulte.

Dans les douleurs neuropathiques diabétiques, douze études ont évalué les antidépresseurs et deux études ont évalué l'association antidépresseur/fluphénazine :

- tricycliques : imipramine (5 études), désipramine (2 études), amitriptyline (1 étude), maprotiline (1 étude),
- ISRS : citalopram (1 étude), fluoxétine (1 étude), paroxétine (1 étude)
- miansérine (1 étude),
- associations : amitriptyline/fluphénazine (1 étude), nortriptyline/fluphénazine (1 étude).

Ces études réalisées en cross-over ont évalué 251 patients au total ; 491 périodes ont été étudiées.

Quatre études ont évalué les anticonvulsivants chez 247 patients au total : phénytoïne (2 études), carbamazépine (1 étude), gabapentine (1 étude); 321 périodes ont été étudiées.

Dans l'algie post-zostérienne, trois études ont évalué en cross-over les antidépresseurs chez 108 patients au total : amitriptyline (2 études), désipramine (1 étude). Une étude réalisée en groupes parallèles a évalué la gabapentine versus placebo (n=229 patients).

Les résultats d'efficacité et de tolérance sont exprimés en NNT<sup>1</sup> et NNH<sup>2</sup> (tableaux 1 et 2) :

**Tableau 1**

	NNT	IC 95%
<b>Neuropathie diabétique</b>		
Antidépresseurs	3,4	2,6 - 4,7
Tricycliques	3,5	2,5 - 5,6
Antiépileptiques	2,7	2,2 - 3,8
<b>Neuropathie post-zostérienne</b>		
Antidépresseurs tricycliques	2,1	1,7 - 3,0
Antiépileptiques	3,2	2,4 - 5,0

**Tableau 2**

	NNH*	IC 95%	NNH**	IC 95%
Antidépresseurs*	17	10 - 43	2,7	2,1 - 3,9
Tricycliques	14	8,5 - 38	3,2	2,3 - 5,2
Antiépileptiques	-	-	2,7	2,2 - 3,4

\* Effets indésirables majeurs; \*\* Effets indésirables mineurs

Plus récemment, une étude de Sindrup publiée en 2005, dresse la liste des essais randomisés ayant évalué l'efficacité des antidépresseurs versus placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques<sup>5</sup> (MEDLINE, archives personnelles de l'auteur, études publiées entre 1982 et 2004) :

- douleurs neuropathiques périphériques (n=735),
- algies post-zostériennes (n=258),
- douleurs polyneuropathiques (n=447).

Les résultats ont été exprimés en NNT :

- antidépresseurs tricycliques (excluant les neuropathies liées au VIH) : NNT 2,3 (2,1-2,7)
- ISRS et polyneuropathie diabétique : NNT 6,8 (3,4-441,0).

L'analyse de ces données comparatives indirectes met en évidence une amélioration des douleurs neuropathiques d'origine diabétique et post-zostérienne sous tricycliques chez un patient sur deux à trois traités avec une fréquence d'effets indésirables non négligeable.

### 3.3. Données de pharmacovigilance

Les principaux effets indésirables de la désipramine comportent des effets périphériques anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire), adrénolytiques (hypotension orthostatique, impuissance) et des effets sédatifs.

1 NNT : nombre de patients à traiter pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur chez un patient (réduction d'au moins 50% du score d'une échelle évaluant l'intensité de la douleur ou la neuropathie ; auto-évaluation globale ou de la sédation de la douleur modérée à excellente ; pas de douleur ou peu de douleur). Mac Quay et al., 1996

2 NNH : nombre de patients traités requis pour observer un effet indésirable chez un patient.

Les notifications spontanées françaises enregistrées du 1<sup>er</sup> juillet 1998 au 30 juin 2003, date de l'arrêt de commercialisation, dans la Base de Données Internationales concernant la spécialité Pertofran ont été fournies par le laboratoire. Pour la période de référence, l'estimation de l'exposition au traitement est de 4 555 patients-années de traitement. Sur cette période, 4 notifications d'évènements indésirables ont été rapportés en France : 1 cas grave et 3 cas non graves ont été recueillis.

Les données de pharmacovigilance de la spécialité Pertofran n'ont pas entraîné de modification récente du résumé des caractéristiques du produit.

### **3.4. Conclusion**

A défaut de données de comparaisons directes validées par les guidelines européens<sup>6</sup>, le dossier repose sur des données de comparaisons indirectes.

Les études comparatives publiées évaluant l'efficacité de la désipramine versus placebo dans les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques et post-zostériennes suscitent des critiques méthodologiques. Néanmoins, elles permettent de présumer d'une efficacité de la désipramine sur la symptomatologie douloureuse de la neuropathie diabétique et post-zostérienne.

L'évaluation ne comporte pas de données d'efficacité de la désipramine pour des durées de traitement supérieures à huit semaines dans cette pathologie chronique.

Les données de comparaisons indirectes ne permettent que d'estimer l'efficacité des traitements.

Dans les douleurs neuropathiques diabétiques et l'algie post-zostérienne, l'analyse du nombre de patients à traiter (NNT) pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur spontanée chez un patient n'a pas permis de différencier l'activité analgésique des principaux traitements (antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques). La réponse thérapeutique aux tricycliques, souvent incomplète, a concerné un patient sur deux à trois patients traités.

Le profil de tolérance de ces traitements peut en limiter l'utilisation, en particulier chez le sujet âgé : contre-indications liés aux effets anticholinergiques, effets indésirables non négligeables.

## 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 périphérique (neuropathie du diabète, algies post-zostériennes, lésions nerveuses traumatiques) ; les causes centrales 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>7</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.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité à court terme est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à moyen et long terme (> 3 mois) reste à évaluer.

Des alternatives médicamenteuses de même classe pharmaco-thérapeutique existent.

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

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité Pertofran n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres tricycliques habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>8,9,10,11</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 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 répondants à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Un traitement par anesthésique local peut être préconisé, en particulier dans les symptômes localisés, voire en traitement adjuvant aux antalgiques prescrits par voie orale. Certes réduits

par l'application topique, les risques systémiques des anesthésiques et les risques d'interaction doivent cependant être pris en compte.

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.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient peut nécessiter 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**

D'après les données fournies par la firme<sup>12,13</sup>, la prévalence des douleurs neuropathiques périphériques et centrales pourrait être estimée à 1%, soit environ 600 000 patients en France.

#### **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'extension d'indication « douleurs neuropathiques de l'adulte ».

##### **4.5.1. Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription dans l'indication.

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

**Tableau 3 : Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité de la désipramine versus placebo ou comparateurs actifs**

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance (EI)
Kishore-Kumar et al <sup>14</sup> (1990)	Neuropathie post-zostérienne n=26 19 patients évalués	R, DA, CO, période de 6 semaines. (pas de sevrage intermédiaire) -désipramine (12,5 mg à 250 mg/jour) -placebo	Autoévaluation quotidienne de la douleur (liste de 13 adjectifs descriptifs de la douleur) Autoévaluation en fin de traitement de la douleur ; échelle à 6 items*	Amélioration de la douleur pour les patients traités par désipramine (p<0,001) Amélioration notable : - désipramine 12/19 patients - placebo 2/19	Arrêt de traitement : - désipramine 5 patients - placebo 3 patients
Max MB et al (1991) <sup>15</sup>	Neuropathie diabétique N=24 20 patients évalués	R, DA, CO, période de 6 semaines (pas de sevrage intermédiaire) - désipramine 12,5 mg à 250 mg/jour - placebo	Autoévaluation quotidienne de la douleur (liste de 13 adjectifs descriptifs de la douleur) Autoévaluation en fin de traitement de la douleur ; échelle à 6 items*	Amélioration de la douleur pour les patients traités par désipramine (p<0,01) Amélioration notable : - désipramine 11/20 patients - placebo 2/20 patients	Arrêts de traitement : - désipramine 2 patients - placebo 2 patients
Sindrup et al (1990) <sup>16</sup>	Polyneuropathie diabétique N=26 19 patients évalués	R, DA, CO, période de 2 semaines (sevrage intermédiaire de 1 à 3 semaines en fonction du type de métaboliseurs) - clomipramine (50 ou 75 mg) - désipramine (200 ou 50 mg) - placebo	Evaluation de la douleur par l'investigateur : échelle de 6 items** Autoévaluation à 6 items**  Autoévaluation des effets indésirables : échelle à 6 items**	Amélioration significative de la douleur des patients traités par désipramine ou clomipramine versus placebo Pas de différence significative entre désipramine et clomipramine La désipramine a permis une réduction significative uniquement sur l'item de la paresthésie.	Arrêts de traitement : - clomipramine 3 patients - désipramine 3 patients Pas de différence significative entre les profils de tolérance de la clomipramine et de la désipramine. Sécheresse buccale, sudation, vertige et fatigue.
Raja SN et al (2002) <sup>17</sup>	Neuropathie post-zostérienne N=76 44 patients évalués	R, DA, CO, période de 8 semaines (sevrage intermédiaire de 1 semaine) -opioïde (15 à 225 mg/jour) -nortriptylline (40 à 140 mg/jour) -ou désipramine (40 à 140 mg/jour)	Evaluation de l'intensité douloureuse (échelle de 0 à 10)*** Evaluation du soulagement de la douleur (0 à 100 %) Evaluation des fonctions cognitives	Amélioration significative de la douleur dans les groupes opioïdes et antidépresseurs tricycliques (AT) versus placebo (p<0,001) Le soulagement de la douleur est plus important avec les opioïdes que les AT (p=0,004) NNT – soulagement de la douleur > 50 % en fin de période de traitement (IC 95 %) : - opioïdes 2,7 (1,9-4,2) - AT 4,0 (2,6-8,9)	Arrêt de traitement significativement plus important sous opioïde que sous AT : - opioïde 20 patients - AT 1 patient Constipation, nausée, vertige, somnolence, perte d'appétit, sécheresse buccale; EI plus fréquent avec les opioïdes Fréquence des EI modérés à graves : - opioïdes 72 % (95 % CI=60 à 83) - AT 36 % (95 % CI=24 à 49) - Placebo 17 % (95 % CI=9 à 29)

R=Randomisé ; DA=Double Aveugle ; CO=Cross Over

\*6 items : sédation complète, bonne, modérée, légère, absente, douleur aggravée.

\*\*6 items : douleur, paresthésie, dysesthésie, engourdissement, aggravation nocturne, troubles du sommeil

Chaque item est coté de 0 à 2 : 5 points (0=absent, 0,5=très léger, 1=léger, 1,5=modéré, 2=sévère)

\*\*\*0= absence de douleur ; 10=douleur d'une intensité inimaginable

- 
- <sup>1</sup> Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
- <sup>2</sup> Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM et al. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
- <sup>3</sup> Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004;5:S28-S47
- Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases; *Pain medicine* 2004;5:S48-S59
- <sup>4</sup> Collins SL, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
- <sup>5</sup> Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Jun;96(6):399-409.
- <sup>6</sup> Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Intended for the Treatment of Neuropathic Pain. EMEA CHMP/EWP/252/03, 18 November 2004.
- <sup>7</sup> Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2005;11:111-122
- <sup>8</sup> Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC 17-023-2005.
- <sup>9</sup> Chen H, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004 ;79 :1533-1545
- <sup>10</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>11</sup> Dworkin RH et al. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
- <sup>12</sup> EPAR Lyrica
- <sup>13</sup> Chong MS et Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(suppl 5):S4-S11. Review
- <sup>14</sup> Kishore-Kumar R et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther.* 1990
- <sup>15</sup> Max MB et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain.* 1991 Apr;45(1):3-9; discussion 1-2.
- <sup>16</sup> Sindrup SH et al. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990 Nov;30(5):683-91
- <sup>17</sup> Raja SN et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002 Oct 8;59(7):1015-21