



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 mai 2006

**ATEPADENE 30 mg, gélule
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 30 gélule(s) : 335 291-7**

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

adénosine triphosphate disodique trihydrate

Date de l'AMM : 02/09/1992

Motif de la demande : nouvelle demande d'inscription Sécurité Sociale suite à la radiation du 1^{er} mars 2006

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Adénosine triphosphate (ATP)

1.2. Indication thérapeutique

Utilisé dans le traitement des dorsalgies essentielles.

Il est précisé que les indications thérapeutiques précédées de la mention « utilisé dans » étaient attribuées naguère aux spécialités pour lesquelles, dans l'état actuel des connaissances, l'activité spécifique restait à établir.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Deux études cliniques d'ATEPADENE dans le traitement des lombalgies ont été fournies par le laboratoire :

- une étude randomisée versus placebo en double aveugle (ATP0101)
- une étude ouverte comparant l'effet d'une prise en charge non médicamenteuse associée à l'ATP et la même prise en charge seule. (ATP0102)

Etude randomisée versus placebo en double aveugle ATP0101¹

ATEPADENE x 3/j *versus* placebo.

N (analyse en ITT) = 162 patients (80 placebo et 82 ATP).

Durée de l'étude : 1 mois, avec possibilité de prolonger le traitement jusqu'à 3 mois.

Age moyen : 42 ans

Critères d'inclusion :

- Patients ambulatoires de 18 à 55 ans avec lombalgie subaiguë (évolution de plus de 4 semaines et de moins de 12 semaines, pas d'irradiation au-dessous du genou, absence de signe neurologique)
- Valeur du score sur l'Echelle d'Incapacité Fonctionnelle pour l'Evaluation des Lombalgies (EIFEL) > 6

Critères de non inclusion notamment :

- Patients ayant eu dans les 6 mois précédant l'épisode actuel une lombalgie ayant motivé un arrêt de travail supérieur à 15 jours
- Patients recevant un traitement anxiolytique ou sédatif depuis moins d'un mois

Critère principal de jugement :

- Etat fonctionnel du patient mesuré par l'Echelle d'Incapacité Fonctionnelle pour l'Evaluation des Lombalgies (EIFEL) après 1 mois de traitement
Score compris entre 0 (pas d'incapacité) et 24 (incapacité sévère)

¹ Bannwarth B., Allaert F.A., Avouac B. et al - A randomized, double-blind, placebo controlled study of oral adenosine triphosphate in subacute low back pain - *The Journal of Rheumatology* 2005;32 :1114-7

Critères secondaires de jugement :

- Etat fonctionnel du patient mesuré par score EIFEL après 3 mois de traitement
- Douleur mesurée par Echelle Visuelle Analogique (EVA) à J30 et J90
- Consommation d'un antalgique (DIALGIREX, générique de DIANTALVIC) à J30

Résultats :

Critère principal : état fonctionnel mesuré par score EIFEL à 1 mois

Groupe	J0	J30
ATP	10,3 ± 2,8	5,2 ± 4,0 ($\Delta=5,1 \pm 3,9$)
Placebo	11,0 ± 3,5	6,1 ± 4,3 ($\Delta=4,9 \pm 4,2$)
	NS	NS

Critère secondaire : état fonctionnel mesuré par score EIFEL à 7 jours et à 3 mois

Groupe	J0	J7	J90
ATP	10,3 ± 2,8	7,5 ± 3,8 ($\Delta=2,8 \pm 3,1$)	3,6 ± 3,5 ($\Delta=6,7 \pm 4,0$)
Placebo	11,0 ± 3,5	9,1 ± 4,2 ($\Delta=2,0 \pm 2,6$)	4,0 ± 4,0 ($\Delta=7,0 \pm 4,1$)
Significativité	NS	p=0,02	NS

Critère secondaire : douleur mesurée par EVA

Groupe	J0	J7	J30	J90
ATP	59,1 ± 18,0	45,4 ± 20,2 ($\Delta=14,1 \pm 21,2$)	29,0 ± 22,2 ($\Delta=30,4 \pm 23,3$)	18,7 ± 20,5 ($\Delta=40,4 \pm 25,9$)
Placebo	60,0 ± 17,0	50,3 ± 18,8 ($\Delta=9,7 \pm 17,7$)	33,6 ± 22,5 ($\Delta=26,4 \pm 25,0$)	22,5 ± 22,7 ($\Delta=37,5 \pm 28,0$)
Significativité	NS	NS	NS	NS

Critère secondaire : consommation de DIALGIREX en nombre de gélules utilisées

Groupe	J0 à J30
ATP	16,2 ± 19,0 (N=77)
Placebo	23,4 ± 24,3 (N=80)
Significativité	p=0,04

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ATEPADENE et le placebo sur le critère principal mesurant l'état fonctionnel par score EIFEL à J30.

Une différence significative a été observée entre ATEPADENE et le placebo sur l'état fonctionnel évalué par score EIFEL à 7 jours, mais il ne s'agit que d'un critère secondaire.

Concernant les autres critères secondaires, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ATEPADENE et le placebo sur la douleur, ni sur l'état fonctionnel à 3 mois. Le nombre de patients évalués à J90 n'est pas connu. La consommation de l'antalgique de secours est un critère secondaire intermédiaire qui apparaît insuffisamment fiable.

Etude pragmatique d'utilité randomisée ouverte ATP0102 (étude publiée dans la revue « Pharmacoeconomics and drug safety »²)

ATEPADENE x 3/j avec prise en charge standardisée non médicamenteuse des lombalgies *versus* prise en charge standardisée non médicamenteuse seule (PC).

La prise en charge non médicamenteuse était assurée par l'investigateur au cours d'une consultation sur la base d'un guide et comportait la remise au patient d'un carnet intitulé « Conseils au patient souffrant de mal de dos », expliquant la lombalgie et son évolution, contenant des conseils d'hygiène du dos et de reprise d'activité. Cette « prise en charge » était instaurée à J0 et rappelée par l'investigateur à J7 et J30.

n (analyse en ITT) = 157 patients (76 prise en charge seule et 81 ATP+ prise en charge).

Durée de l'étude : 1 mois, avec possibilité de prolonger le traitement jusqu'à 3 mois.

Il s'agit d'une étude réalisée en ouvert.

Critères d'inclusion :

- Patients ambulatoires de 18 à 55 ans atteints de lombalgie subaiguë (évolution de plus de 4 semaines et de moins de 12 semaines, pas d'irradiation au-dessous du genou, absence de signe neurologique)
- Valeur du score EIFEL > 6

Critères de non inclusion notamment :

- Patients ayant eu dans les 6 mois précédant l'épisode actuel une lombalgie ayant motivé un arrêt de travail supérieur à 15 jours
- Patients recevant un traitement anxiolytique ou sédatif depuis moins d'un mois

Critère principal de jugement :

- Etat fonctionnel du patient mesuré par score EIFEL après 1 mois de traitement
Score compris entre 0 (pas d'incapacité) et 24 (incapacité sévère)

Critères secondaires de jugement :

- Douleur mesurée par EVA à J30 et J90
- Consommation d'un antalgique (DIALGIREX, générique de DIANTALVIC) à J30

Résultats :

Critère principal : variation de l'état fonctionnel mesuré par score EIFEL entre J0 et J30

Groupe	Variation entre J0 et J30
PC seule N=73	-4,7 ± 3,8
ATP seul N=81	-5,1 ± 3,9
PC + ATP N=81	-6,1 ± 3,8
Significativité	NS

Critère secondaire : douleur mesurée par EVA

Groupe	J0	J7	J30	J90
ATP + PC	57,8 ± 18,9	45,7 ± 21,1	31,0 ± 22,5	17,7 ± 19,3
PC seule	57,7 ± 20,7	45,4 ± 20,9	32,1 ± 23,0	23,6 ± 21,7
Significativité	NS	NS	NS	NS

² Rossignol M., Allaert F.A., Rozenberg S. et al - Measuring the contribution of pharmacological treatment to advice to stay active in patients with subacute low-back pain : a randomised controlled trial - Pharmacoeconomics Drug Saf. 2005 Dec;14(12):861-7 published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI : 10.1002/pds.1114

Critère secondaire : consommation de l'antalgique de secours en nombre de gélules utilisées

Groupe	N	Nombre de gélules (moyenne \pm S _m)
ATP+ PC	81	23,0 \pm 23,5
PC seule	72	31,0 \pm 25,8
Significativité		p=0,05

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ATEPADENE et le placebo sur le critère principal (état fonctionnel par EIFEL à 1 mois).

Sur les critères secondaires, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ATEPADENE et le placebo (douleur mesurée par EVA). La consommation de l'antalgique de secours est un critère secondaire intermédiaire qui apparaît insuffisamment fiable.

Conclusion des deux études :

Dans le traitement des lombalgies, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la spécialité ATEPADENE et le placebo sur l'état fonctionnel des patients (critère principal), ni sur la douleur (critère secondaire), dans les deux études fournies par le laboratoire.

La Commission de la Transparence a réexaminé ces 2 études désormais publiées. Ce nouvel examen n'est pas de nature à modifier les conclusions précédemment rendues.

2.2 Effets indésirables

Administrée par voie orale, l'adénosine triphosphate peut provoquer les effets indésirables suivants : céphalées, flush, vasodilatation périphérique.

Cette spécialité contient de l'azorubine, colorant azoïque. Cet excipient à effet notoire peut provoquer une réaction allergique. Il n'existe pas de dose seuil.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La dorsalgie commune ou essentielle est caractérisée par l'absence de pathologie organique sous-jacente. Elle est le plus souvent d'origine mécanique, favorisée par des troubles statiques comme l'hyperlordose.

Certaines dorsalgies, dont l'origine reste imprécise, associent la douleur musculaire à une composante psychologique. L'évolution est souvent longue, les douleurs tenaces et rebelles au traitement symptomatique. Ces dorsalgies peuvent cependant régresser spontanément.

La dorsalgie essentielle n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap persistant, mais elle peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Aucune donnée n'a été fournie dans l'indication dorsalgies, seule indication de l'AMM au sens strict.

Dans les études citées ayant évalué l'efficacité de cette spécialité dans les lombalgies, aucune différence n'a été observée entre le principe actif et le placebo ni sur le critère principal d'évaluation (état fonctionnel), ni sur la douleur.

L'efficacité de cette spécialité est donc mal établie.
Les effets indésirables sont habituellement sans gravité.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement préventif des dorsalgies est un point important de la stratégie thérapeutique : il comporte l'apprentissage d'une posture correcte, le cas échéant une perte de poids, et des exercices physiques réguliers permettant de maintenir les muscles du tronc.

En cas de douleur importante les antalgiques et les AINS peuvent être utilisés.

L'évolution naturelle de la dorsalgie aiguë est spontanément favorable dans la majorité des cas.

Il n'existe aucune recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans la prise en charge des dorsalgies.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de caractère majeur de gravité dans ces affections
- d'une efficacité mal établie ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

ATEPADENE ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission de la Transparence confirme donc que le service médical rendu par ATEPADENE est insuffisant dans son indication.