

DOLORE NEUROPATICO CRONICO quale ruolo per GABAPENTIN e PREGABALIN?

PREMESSA

- Il **gabapentin** è, insieme alla **carbamazepina**, l'unico anticonvulsivante con indicazione registrata nel trattamento del dolore neuropatico. Il suo brevetto è scaduto ed è già disponibile un prodotto generico.
- Il **pregabalin**, di prossima registrazione in Italia, è un analogo del gabapentin ed è stato approvato dalla EMEA con le stesse indicazioni.
- Questo documento ha lo scopo di fornire una panoramica sintetica delle prove di efficacia sui due principi attivi disponibili e di valutarne il ruolo nella terapia del dolore neuropatico.



Caino e Abele (particolare). Duomo di Modena, sec. X-XI

<i>INDICE</i>	<i>PAG</i>
Gabapentin nella neuropatia diabetica e nella nevralgia postterpetica	2
• Alternative terapeutiche al gabapentin • ... e la nevralgia trigeminale?	3
Pregabalin: è una vera novità?	4
Gabapentin: poche le indicazioni supportate da prove	<i>risguardo</i>
Gabapentin nella neuropatia diabetica e nella nevralgia postterpetica: GLI STUDI	<i>risguardo</i>

IL DOLORE NEUROPATICO CRONICO VIENE DEFINITO COME ...

... un dolore persistente per mesi o anni, causato da una lesione primitivamente localizzata nel sistema nervoso centrale (encefalo, midollo spinale) o periferico (tronchi nervosi)

IL DOLORE NEUROPATICO NON PUÓ ESSERE CONSIDERATO COME UN'UNICA PATOLOGIA ...

... rappresenta infatti una entità complessa nella quale rientrano forme di dolore con caratteristiche distinte, come la NEURALGIA POSTERPETICA, la NEUROPATIA DIABETICA e la NEURALGIA TRIGEMINALE. Considerare il dolore neuropatico come un unico "contenitore" porta a conclusioni difficilmente trasferibili nella pratica clinica.

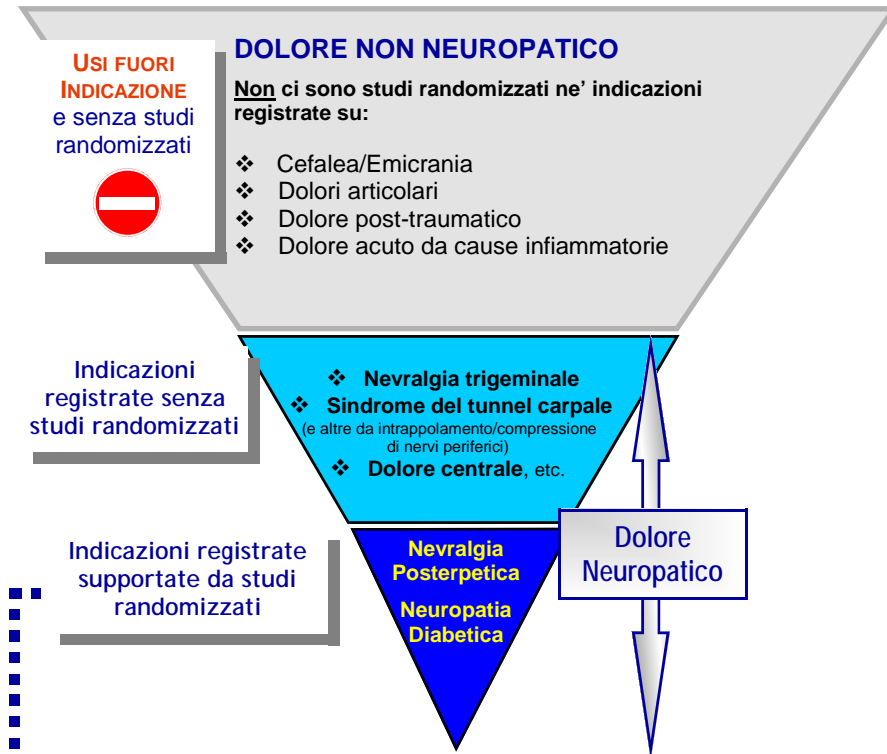
ESEMPI DI DOLORE NON NEUROPATICO

**in cui gli antiepilettici
non sono indicati**

- Cefalea/Emicrania
- Dolori articolari
- Dolore acuto post-traumatico
- Dolore acuto da cause infiammatorie

GABAPENTIN

POCHE LE INDICAZIONI SUPPORTATE DA PROVE



A PROPOSITO DIINDICAZIONI REGistrate

Il gabapentin brevettato (**Neurontin®**) è registrato in Italia nel trattamento del **DOLORE NEUROPATICO**, mentre il prodotto generico (**Gabapentin Teva**) è registrato solo nel trattamento della **NEURALGIA POSTERPETICA**.

Considerando che si tratta della stessa molecola, questa differenza di indicazioni dà adito a perplessità



USI FUORI INDICAZIONE ("OFF LABEL"): COSA SUCCEDDE NEGLI STATI UNITI?

Nel maggio 2004 il *British Medical Journal* (BMJ 2004;328:1217) ha riportato la notizia della consistente multa (**240 milioni di dollari**) pagata negli USA dalla **Pfizer**, ditta produttrice del gabapentin, per avere promosso illegalmente l'uso del farmaco al di fuori

delle indicazioni registrate. Si tratterebbe della seconda multa più alta mai pagata da un'industria.

Secondo quanto riportato dal BMJ, le vendite di gabapentin per indicazioni non registrate hanno continuato nel frattempo a salire rapidamente, nonostante la mancanza di prove di efficacia per il trattamento di alcune delle patologie per le quali il farmaco viene utilizzato.

Il procedimento è nato dalla denuncia del Dr David Franklin, ex dipendente Pfizer, che ha spiegato come la ditta avesse utilizzato diversi accorgimenti quali occultare i risultati degli studi; elargire sostanziosi compensi ai medici; fornire premi generosi per le consulenze degli "opinion leaders"; utilizzare autori "fantasma" (ovvero usare la firma di qualcuno, spesso *opinion leaders*, su di un articolo scritto da altri); utilizzare persone ad hoc per porre quesiti sul gabapentin durante conferenze scientifiche allo scopo di mettere il farmaco in buona luce.

Questa strategia avrebbe contribuito alla crescita degli usi fuori indicazione, fino a coprire circa il 90% delle vendite che, nel 2003, corrisponderebbero a 2,7 miliardi di dollari in tutto il mondo.

GABAPENTIN NELLA NEUROPATIA DIABETICA

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLO STUDIO DI BACKONJA ET AL
JAMA 1998;280:1831-6

Trattamenti a confronto • Gabapentin: da 900 a 3600 mg/die vs placebo

Durata terapia 8 settimane

Pazienti inclusi (principali criteri)
(n= 165)

- Con dolore cronico (per 1-5 anni) attribuibile a neuropatia diabetica
- Con intensità del dolore di almeno 4 punti in una scala numerica Likert (da 0 a 10)

Pazienti esclusi (principali criteri)

- Con amputazione di arti
- Che avessero assunto gabapentin o farmaci con efficacia analgesica riconosciuta (tra cui *carbamazepina* e *antidepressivi triciclici*) negli ultimi 30 giorni

Indicatore di esito principale Punteggio della scala numerica Likert (da 0 a 10)

PRINCIPALI RISULTATI

	Gabapentin (n=84)	Placebo (n=81)
EFFICACIA		
Punteggio iniziale scala Likert (0 - 10)	6,4	6,5
<i>Variazione media</i> al termine della terapia	-2,5 *	-1,4
ESITI AVVERSI		
Vertigini	24% *	5%
Sonnolenza	23% *	6%

* Differenze statisticamente significative *versus* placebo

GABAPENTIN NELLA NEURALGIA POSTERPETICA

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLO STUDIO DI RICE ET AL
Pain 2001;94:215-24

Trattamenti a confronto Gabapentin: 1800 o 2400 mg/die vs placebo

Durata terapia 7 settimane

Pazienti inclusi (principali criteri)
(n= 334)

- Con dolore presente per almeno 3 mesi dopo scomparsa delle lesioni erpetiche
- Con intensità del dolore di almeno 4 punti a una scala numerica Likert (da 0 a 10) nella settimana precedente lo studio

Pazienti esclusi (principali criteri)

- Che avessero avuto un precedente insuccesso terapeutico con gabapentin a dosi ≥ 1200 mg/die
- Che avessero mostrato effetti collaterali o intolleranza in seguito all'assunzione di gabapentin (a qualsiasi dosaggio)

Indicatore di esito principale Punteggio di una scala numerica Likert (da 0 a 10)

PRINCIPALI RISULTATI

	1800 mg/die (n=115)	2400 mg/die (n=108)	Placebo (n=111)
EFFICACIA			
Punteggio iniziale scala Likert (0 -10)	6,5	6,5	6,4
<i>Variazione media al termine della terapia</i>	-2,2 *	-2,3 *	-1,1
ESITI AVVERSI			
Vertigini §	31%	33%	10%
Sonnolenza §	17%	20%	6%
Edema periferico §	5%	11%	0%

* Differenze statisticamente significative *versus* placebo § significatività statistica non riportata

GABAPENTIN: QUALE RUOLO NELLA NEUROPATIA DIABETICA?

LE PROVE DI EFFICACIA DISPONIBILI

- Sono stati pubblicati 3 studi randomizzati (RCT)^{1,2,3} per valutare l'efficacia del gabapentin (da 900 a 3600 mg/die in 3 somministrazioni) nella neuropatia diabetica.
- Due di questi RCT (40² e 28³ pazienti) non hanno rilevato differenze di efficacia, sia rispetto al placebo che all'amitriptilina. Va tuttavia considerato che studi di dimensioni ridotte potrebbero NON rilevare differenze modeste.
- L'unico studio pubblicato con risultati favorevoli al gabapentin ha confrontato il farmaco contro il placebo in 165 pazienti per 8 settimane¹ (*vedi risguardo*).

IN SINTESI ...

- Dopo 8 settimane di trattamento il gabapentin si è dimostrato più efficace del placebo nel controllo del dolore.
- Tale differenza, di incerta rilevanza clinica, è stata ottenuta con dosaggi mediamente elevati del farmaco (il 67% dei pazienti ha utilizzato 3600 mg/die (9 capsule al di da 400 mg).

QUANTO FUNZIONA E A QUALI DOSI?

- Utilizzando una scala Likert di valutazione del dolore (punteggio 0-10) è risultata - dopo 8 settimane - una differenza di circa un punto a favore del gabapentin rispetto al placebo. La rilevanza clinica di tale differenza è tuttavia incerta (*vedi box pag. 4*).
- Circa 2/3 dei pazienti (67%) hanno utilizzato il dosaggio massimo di gabapentin (3600 mg/die, pari a 9 cps della formulazione di 400 mg)

ESITI AVVERSI: NON GRAVI MA FREQUENTI

- Vertigini e sonnolenza sono effetti collaterali significativamente più frequenti nei pazienti che assumono gabapentin (rispettivamente nel 24% e 23% dei pazienti), a confronto di quelli che assumono placebo (5% e 6% rispettivamente).
- L'83% dei pazienti in terapia con gabapentin e l'80% del gruppo placebo ha completato la terapia; ciò suggerisce una buona tollerabilità del farmaco.

GABAPENTIN: QUALE RUOLO NELLA NEURALGIA POSTERPETICA?

LE PROVE DI EFFICACIA DISPONIBILI

Sono stati pubblicati due RCT^{4,5} - simili dal punto di vista metodologico - che hanno valutato l'efficacia del gabapentin nella neuralgia postpetetica in dosaggi da 1800 a 3600 mg/die, rispetto al placebo, per 7-8 settimane. Alcuni dettagli dello studio con maggior numerosità campionaria⁴ sono riportati a fianco.

IN SINTESI ...

- Dopo 7-8 settimane di trattamento il gabapentin si è dimostrato più efficace del placebo nel controllo del dolore. La rilevanza clinica delle differenze osservate è tuttavia incerta.
- Dagli studi sono stati esclusi i pazienti in cui il gabapentin si fosse dimostrato inefficace o non tollerato. Questo aspetto potrebbe limitare la trasferibilità di questi risultati nella pratica clinica

QUANTO FUNZIONA E SU QUALI PAZIENTI?

- Utilizzando una scala Likert (punteggio 0-10), il gabapentin riduce il dolore di circa un punto in più rispetto al placebo, dopo 7-8 settimane di terapia. La rilevanza clinica di tale differenza è tuttavia incerta (*vedi box pag. 4*).
- I pazienti studiati NON dovevano essere intolleranti al gabapentin o aver avuto precedenti insuccessi con il farmaco (a dosi > 1200 mg/die). Questa circostanza potrebbe aver prodotto una sovrastima dell'efficacia e una sottostima degli effetti avversi del gabapentin.

ESITI AVVERSI: NON GRAVI MA FREQUENTI

- Vertigini e sonnolenza sono abbastanza frequenti nei pazienti che assumono gabapentin (rispettivamente in circa il 30% e circa il 20% dei pazienti, a confronto del 10 e 6% nei pazienti che assumono placebo).
- L'edema periferico si è verificato più frequentemente in seguito all'assunzione di 2400 mg/die (11%) rispetto a 1800 mg/die (5%).
- Lo studio NON riporta la significatività statistica di queste differenze.

BIBLIOGRAFIA — [1] Backonja M *JAMA* 1998;280:1831-6 [2] Gorson KC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-2 [3] Morello CM. *Arch Intern Med* 1999;159(16):1931-7 [4] Rice AS. *Pain* 2001;94(2):215-24 [5] Rowbotham M. *JAMA* 1998;280(21):1837-42

ALTERNATIVE TERAPEUTICHE AL GABAPENTIN nella neuropatia diabetica e nella nevralgia postterpetica

- ❖ Tra gli studi pubblicati sulla terapia del dolore neuropatico vi è carenza di quelli che confrontano direttamente due molecole diverse; ciò rende difficile stabilire con precisione se e quanto un farmaco sia più efficace di un altro.
- ❖ I dati presentati di seguito, riguardanti **benefici e rischi dei farmaci alternativi al gabapentin** nella neuropatia diabetica e nella nevralgia postterpetica, sono tratti da 3 revisioni sistematiche.^{1,2,3}
- ❖ Va ricordato che nessuno dei farmaci citati in tabella possiede indicazioni registrate per il dolore neuropatico cronico.

	<i>Benefici</i>		<i>Rischi</i>
	NEUROPATIA DIABETICA	NEURALGIA POSTERPETICA	
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	<ul style="list-style-type: none"> ● 8 RCT (283 paz) analizzati in una metanalisi² ● Bisogna trattare 3,5 pazienti per ridurre in uno di questi il dolore del 50% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 RCT vs. placebo (108 paz) sintetizzati in due metanalisi^{1,2} ● Bisogna trattare 2 pazienti per ridurre in uno di questi il dolore del 50% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sospensione del trattamento per intolleranza: 1 caso su 14² ● Esiti avversi minori (xerostomia, stipsi, disturbi visivi): 1 caso su 3²
ANTIDEPRESSIVI SSRI	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 RCT (162 paz) analizzati in una metanalisi² ● Nessuna differenza di efficacia rispetto al placebo 	Non esistono studi	<ul style="list-style-type: none"> ● Sospensione del trattamento: 2/37 pz ● Gli studi non forniscono dati cumulabili sugli effetti avversi minori
CARBAMAZEPINA	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 RCT (30 paz)⁴ ● Bisogna trattare circa 3 pazienti per ottenere in uno di questi un miglioramento del dolore 	Non esistono studi	<ul style="list-style-type: none"> ● Sonnolenza: 53% (16 pz su 30); ● Vertigini: 40% (12 pz su 30) ● Sospensione del trattamento: 10% (3 pz su 30)
FENITOINA	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 RCT (52 paz)^{5,6} ● Risultati contrastanti (1 RCT rileva differenze e l'altro no) 	Non esistono studi	<ul style="list-style-type: none"> ● Esiti avversi minori (sonnolenza, disequilibrio, instabilità nella marcia): 1 caso su 3²

.... E LA NEURALGIA TRIGEMINALE ?

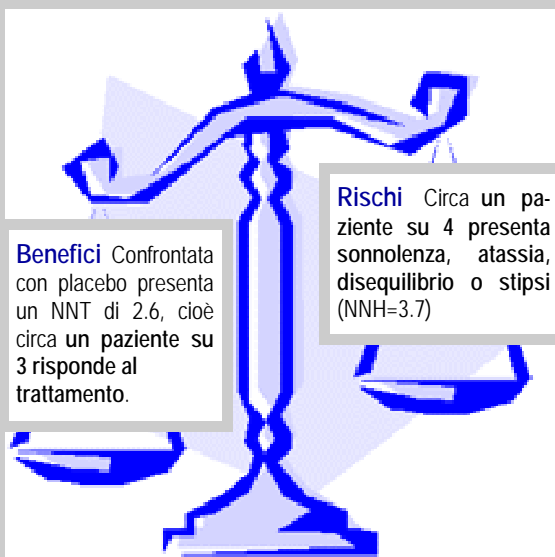
La **carbamazepina** (400 - 2400 mg/die per 5-14 giorni) è il farmaco più studiato e più efficace in questa condizione, oltre a possedere la specifica indicazione registrata. Una revisione sistematica Cochrane sull'utilità degli antiepilettici nel dolore ha identificato 3 studi randomizzati controllati (totale 161 pazienti) sulla carbamazepina nel trattamento della nevralgia trigeminale.³

.... E GLI ALTRI FARMACI ?

L'unico altro farmaco sul quale esiste almeno 1 RCT è la **lamotrigina** (alla dose di 400 mg/die), studiata in 14 pazienti con nevralgia trigeminale resistente al trattamento con carbamazepina o fenitoina. La lamotrigina (senza indicazioni registrate nel dolore neuropatico) non ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo, forse a causa della ridotta numerosità campionaria dello studio.⁷

NON VI SONO RCT SUL GABAPENTIN
NELLA NEURALGIA DEL TRIGEMINO

Carbamazepina nella nevralgia trigeminale *benefici e rischi*



BIBLIOGRAFIA — [1] Alper BS. *J Fam Pract* 2002;51:121-8 [2] Collins SL. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(6):449-58 [3] Wiffen P. *The Cochrane database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2000. [4] Rull JA. *Diabetologia* 1969;5(4):215-8 [5] Chadda VS. *J Assoc Physicians India* 1978;26(5):403-6 [6] Saudek CD. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(2):196-9 [7] Zakrzewska JM. *Pain* 1997;73:223-30

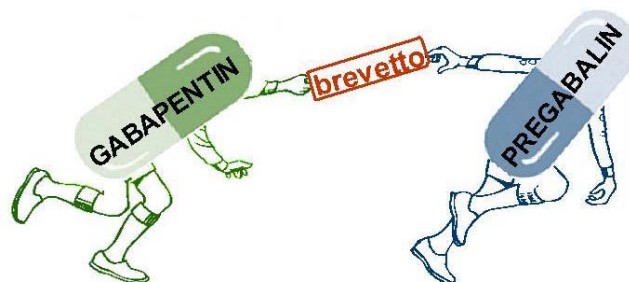
PREGABALIN: UNA VERA NOVITÀ?

IN SINTESI ...

- L'efficacia del pregabalin, valutata su pazienti con nevralgia post-epilettica o neuropatia diabetica, è stata dimostrata solo su quelli senza precedenti insuccessi con gabapentin (a dosi ≥ 1200 mg/die)
- Questo aspetto potrebbe limitare la trasferibilità di questi risultati nella pratica clinica
- Così come per il gabapentin, la significatività clinica delle differenze rilevate è incerta
- Il tipo e la frequenza degli effetti collaterali sono paragonabili a quelli riscontrati con il gabapentin

COSA È IL PREGABALIN

È un farmaco prodotto dalla stessa ditta del *gabapentin* (il cui brevetto è scaduto), è strutturalmente simile a quest'ultimo ed è stato approvato dalla EMEA con indicazioni nel dolore neuropatico (oltre che nell'epilessia refrattaria).



GLI RCT PUBBLICATI

Nell'ambito del dolore neuropatico l'efficacia del pregabalin è stata testata in 3 studi randomizzati su pazienti con nevralgia post-epilettica^{1,2} o con neuropatia diabetica.³ Tutti questi studi, durati 8 settimane, hanno valutato pregabalin vs placebo.

PREGABALIN: QUANTO FUNZIONA E ... IN QUALI PAZIENTI?

⇒ La riduzione del dolore rispetto al placebo è di circa 1,5 punti (utilizzando una scala numerica 0-10) in tutti gli studi; la rilevanza clinica di tale differenza è tuttavia incerta⁴ (vedi box in basso a destra)

⇒ I pazienti studiati NON dovevano essere intolleranti al gabapentin o aver avuto precedenti insuccessi con il farmaco (a dosi ≥ 1200 mg/die). Questa circostanza potrebbe aver prodotto una sovrastima dell'efficacia e una sottostima degli effetti avversi del pregabalin.

ESITI AVVERSI: NON GRAVI MA FREQUENTI

Vertigini (fino al 36%)³, sonnolenza (fino al 25%)¹ ed edema periferico (fino al 19%)¹ si verificano con frequenza paragonabile (in alcuni casi addirittura superiore) a quella degli stessi esiti nei pazienti che assumono gabapentin.

STUDI SUL PREGABALIN: C'È COERENZA TRA OBIETTIVI E METODI?

- Il pregabalin, di prossima introduzione sul mercato in Italia, potrebbe rappresentare una alternativa al gabapentin (del quale è già disponibile un prodotto generico) nel trattamento del dolore neuropatico
- In uno degli studi pubblicati¹, gli autori sottolineano la necessità di nuovi farmaci per il trattamento dei pazienti refrattari ai farmaci disponibili
- Se questo è l'obiettivo del pregabalin, è **molto criticabile** (in tutti gli studi pubblicati disponibili) **l'esclusione dei pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con gabapentin**
- Inoltre, è **etico usare il placebo** in aree cliniche dove sono presenti farmaci di riconosciuta efficacia (altri antiepilettici, antidepressivi triciclici)?

LE DIFFERENZE OSSERVATE NEGLI STUDI SONO RILEVANTI?

- In tutti gli RCT trattati in questo documento sono state rilevate differenze nel controllo del dolore di circa 1–1,5 punti, usando una scala numerica da 0 a 10.
- Uno studio ad hoc ha evidenziato che una differenza clinicamente rilevante dovrebbe essere di circa 2 punti (utilizzando la stessa scala 0-10)⁴
- Nonostante la significatività statistica, esiste incertezza sulla significatività clinica delle differenze rilevate negli RCT pubblicati su gabapentin e pregabalin.

Autori: Francesco Nonino, Giulio Formoso, Anna Maria Marata, Nicola Magrini

Contenuti scientifici: FN, GF; **coordinamento editoriale:** GF; **ideazione e revisione:** AMM, NM

Hanno collaborato: Oreste Capelli, Susanna Maltoni, Annalisa Campomori

BIBLIOGRAFIA - [1] Dworkin RH et al. *Neurology* 2003;60:1274-83 [2] Sabatowski R et al. *Pain* 2004;109:26-35 [3] Rosenstock J et al. *Pain* 2004;110:628-38 [4] Farrar JT et al. *Pain* 2004; 94:149-58