

DOLORE NEUROPATICO PERSISTENTE

Farmaci disponibili e prove scientifiche

Il dolore neuropatico può essere causato da lesioni o disfunzioni primarie dei sistemi preposti alla percezione/trasmmissione della sensazione dolorosa; tali lesioni sono provocate da malattie che colpiscono il sistema nervoso centrale o periferico.

Per dolore neuropatico cronico o persistente, (DNP) si intende un dolore continuo presente da oltre 3 mesi.¹

Trattare il DNP è difficile, data la varietà di eziologie, meccanismi causali, e sintomi che lo caratterizzano, e per il suo impatto su diverse dimensioni di salute. I farmaci disponibili sono numerosi, caratterizzati da diversi meccanismi d'azione, diversi livelli di potenziale efficacia e tollerabilità.

Lo scopo di questo pacchetto informativo è fornire gli elementi per una riflessione critica sui trattamenti farmacologici più efficaci e sicuri per il DNP attraverso il confronto tra linee guida internazionali e l'analisi delle principali evidenze disponibili. Le forme di DNP più comuni nella pratica clinica sono:

- la polineuropatia diabetica. Il diabete ha una prevalenza del 5% circa nella popolazione generale;² la polineuropatia compare in circa il 40% dei diabetici, il 10-20 % dei quali accusa dolore cronico.³ La genesi è complessa, sia dismetabolica sia vasculopatica;
- la nevralgia post-erpetica. In Italia l'herpes zoster ha una incidenza di 6,3 casi/1000 persone/anno tra gli individui immunocompetenti.⁴ La nevralgia post-erpetica è una complicanza la cui frequenza aumenta con l'età: dopo un



episodio di herpes zoster colpisce circa il 70% dei pazienti di oltre 70 anni, mentre è rara nei bambini.⁵

- la nevralgia trigeminale. La forma idiopatica è la più comune, con una prevalenza di 10-20 casi/100.000 nella popolazione generale.⁶ Si può associare alla sclerosi multipla con una prevalenza del 6,3%.⁷

Questo pacchetto NON si occupa di:

- dolore neuropatico nel bambino;
- forme poco comuni di dolore neuropatico (sindrome dell'arto fantasma, dolore post-ictus, dolore da poli-neuropatia HIV-relata, neuropatie periferiche dolorose non comuni, ecc).

Altre forme di dolore persistente NON neuropatico (mal di schiena, sindrome fibromialgica, dolore osteo-articolare) vengono trattate nel pacchetto informativo sui farmaci n.1/2010.

Nelle pagine successive...

| | |
|--|-----------|
| Il dolore neuropatico persistente. Che cosa dicono le Linee Guida | 2 |
| Studi disponibili e indicazioni d'uso | 3 |
| I dati pubblicati e NON pubblicati/modificati su gabapentin e pregabalin | 4-5 |
| Quali altri farmaci abbiamo a disposizione? | 6-7 |
| Conclusioni e dati di prescrizione | 8 |
| Gabapentin. Le tappe di una strategia di promozione illegale negli USA | risguardo |
| Bibliografia | risguardo |

Il dolore neuropatico persistente

Che cosa dicono le Linee Guida

Una ricerca bibliografica condotta su banche dati di linee guida (LG) e sui siti delle principali società scientifiche del settore ha portato a individuare 2 LG sul trattamento del dolore neuropatico persistente (DNP) pubblicate dopo il 2006, che vengono qui presentate e confrontate:

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);** 2010. Focalizzata sulla gestione del DNP in medicina generale e in ambiente non specialistico, sponsorizzata dal governo britannico.⁸
- **Canadian Pain Society (CPS);** 2007. Impostazione anche specialistica, sponsorizzata dalla Pfizer Canada.⁹

Entrambe le LG sono sviluppate da parte di gruppi di lavoro multidisciplinari a partire da una **revisione sistematica** della letteratura, che nella LG NICE viene accuratamente descritta, mentre nella CPS viene presentata solo sommariamente.

Entrambe le LG presentano una importante **limitazione**, avendo considerato **solo gli studi pubblicati**, sebbene fosse noto che almeno 2 studi sul pregabalin e 10 studi sul gabapentin con **risultati negativi non sono stati pubblicati**.^{10,11} Includere anche questi studi nella revisione avrebbe forse ridimensionato/modificato i risultati cumulativi di efficacia relativi ai due farmaci (vedi pag. 5).



Tabella 1. Sintesi delle principali raccomandazioni delle linee guida considerate.

| | Anticonvulsivanti gabapentin | Anticonvulsivanti pregabalin | Antidepressivi triciclici amitriptilina nortriptilina imipramina | Antidepressivi SSRI | Antidepressivi SNRI duloxetina § | Opioidi | Topici |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|------------------------|--|------------|------------|
| LG NICE | - | 1-2* | 1-2* | - | 1 | 3 ¶ | 3 † |
| LG CPS | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 |

* Farmaci associabili o intercambiabili in caso di scarsa efficacia o intolleranza

§ Nella polineuropatia diabetica; non raccomandata l'associazione di duloxetina e antidepressivi triciclici

¶ L'unico oppioide raccomandato dalla LG è il tramadolo, mentre l'uso di altri oppioidi è riservato a un ambiente specialistico

† Lidocaina topica (crema/pomata) in neuropatie focali (es. neuropatia post-erpetica) in attesa di valutazione specialistica di terapia antalgica

SNRI = inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina

SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Quali i farmaci raccomandati come prima scelta?

- Entrambe le LG concordano in generale che **antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti** sono farmaci di prima scelta nel DNP.
- Basandosi su una analisi economica, i cui risultati potrebbero essere scarsamente trasferibili al di fuori del sistema sanitario britannico, la LG NICE specifica che **pregabalin** è da preferire a gabapentin e che l'antidepressivo **duloxetina** è il farmaco di prima scelta nella polineuropatia diabetica.
- In caso di inefficacia o intolleranza, **tutti i farmaci di prima scelta sono sostituibili o associabili** tra loro, con l'eccezione dell'associazione duloxetina-antidepressivo triciclico.

Canada: società scientifica e autorità regolatoria in conflitto...

In contrapposizione alla LG della CPS, nel luglio 2009 il Canadian Expert Drug Advisory Committee dell'**Agenzia del Farmaco Canadese (CEDAC)** ha raccomandato che il **pregabalin non sia rimborsato** in Canada per la terapia della **polineuropatia diabetica**, con le seguenti motivazioni:

- due RCT non pubblicati che hanno incluso pazienti con polineuropatia diabetica non mostrano differenze statisticamente significative a favore del pregabalin rispetto al placebo;
- non esistono RCT che dimostrino la superiorità del pregabalin rispetto al gabapentin e ad altri farmaci utilizzabili nella polineuropatia diabetica.¹⁰

Il dolore neuropatico persistente

Studi disponibili e indicazioni d'uso

La LG NICE, pur con l'importante limitazione di considerare esclusivamente gli studi pubblicati, presenta una revisione sistematica dettagliata con caratteristiche e risultati degli studi inclusi. In questo pacchetto si farà riferimento **esclusivamente ai risultati della revisione sistematica NICE** (vedi tabella 2), dal momento che è la più recente e la più approfondita. Essa comprende 104 RCT in lingua inglese, con più di 10 pazienti inclusi, e follow-up di almeno 4 settimane per antidepressivi e antiepilettici, e di almeno 3 settimane per analgesici topici e oppioidi.⁸

Tabella 2. Numero di pazienti inclusi negli RCT considerati dalla revisione NICE, relativi ai soli farmaci per cui è stata prodotta una raccomandazione. Il numero di pazienti si riferisce esclusivamente al braccio di trattamento attivo. Alcuni studi comprendono più di un confronto (es. tra 2 farmaci e placebo), quindi possono comparire sia come studi vs placebo, sia come studi testa a testa.

| Farmaco | Polineuropatia diabetica (PND) e/o nevralgia post-erpetica (NPH) | Altre forme miste di dolore neuropatico persistente (DNP) |
|--|--|---|
| Amitriptilina Imipramina Nortriptilina | 480 pz (12 studi, 6 vs. placebo) | 333 pz (10 studi, 9 vs. placebo)* |
| Gabapentin | 1.073 pz (10 studi, 4 vs. placebo) | 564 pz (10 studi, 9 vs. placebo) [§] |
| Pregabalin | 1.831 pz (10 studi vs. placebo) | 527 pz (3 studi, 2 vs. placebo) |
| Carbamazepina | - | 52 pz (2 studi vs. placebo) [°] |
| Duloxetina | 800 pz (PND) (3 studi vs. placebo) | - |
| Tramadol | 129 pz (2 studi vs. placebo) | 63 pz (NPH) (2 studi vs. placebo) |

* di questi 10 studi, 3 (totale 93 pz.) hanno confrontato un antidepressivo triciclico sia vs placebo, sia vs un altro farmaco¹²⁻¹⁴
§ uno dei 9 studi vs placebo con pazienti affetti da forme miste di DNP includeva 4 pazienti con nevralgia trigeminale¹⁵
° uno dei 2 studi ha confrontato la carbamazepina sia vs placebo che vs amitriptilina¹²

Alcuni commenti

Amitriptilina. Gli antidepressivi triciclici in generale e in particolare l'amitriptilina sono raccomandati come prima scelta in entrambe le LG. Anche in Italia è possibile utilizzare l'amitriptilina nel dolore neuropatico grazie a un'estensione dell'indicazione effettuata dall'AIFA, in base alle prove scientifiche disponibili e all'uso consolidato (*Gazzetta Ufficiale* 02.01.2009).

Carbamazepina. È l'unico farmaco con indicazione specifica nella nevralgia trigeminale; come per l'amitriptilina è possibile utilizzarla in generale nel dolore neuropatico grazie a un'estensione AIFA dell'indicazione. Nonostante sia stato studiato su pochi pazienti il suo uso clinico si è consolidato nel corso degli anni. Nessuno degli altri farmaci disponibili per il DNP è stato specificamente studiato nella nevralgia trigeminale (solo in uno studio sul gabapentin¹⁵ è segnalata l'inclusione di 4 pazienti affetti da nevralgia trigeminale).

Gabapentin, pregabalin. Hanno indicazioni registrate molto ampie, ("dolore neuropatico in adulti a partire dai 18 anni"). Il pregabalin possiede inoltre una indicazione specifica nel dolore neuropatico centrale, nonostante i dati a supporto siano scarsi.

Duloxetina. Possiede una indicazione specifica nel trattamento della polineuropatia diabetica, in base ai risultati di 3 RCT per un totale di 800 pazienti.

Tramadol. A causa della scarsità di prove le LG lo raccomandano in 3° scelta. Possiede indicazioni registrate molto ampie: "stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa".

Limiti dei dati disponibili

Esaminando nel dettaglio gli RCT inclusi nella revisione sistematica della LG NICE si nota che:

- la maggioranza degli studi è contro placebo e i confronti diretti tra farmaci sono pochi;
- la maggioranza dei dati su efficacia e sicurezza dei farmaci per il DNP proviene da studi su pazienti con polineuropatia diabetica o nevralgia post-erpetica;
- gli RCT focalizzati su DNP di altra eziologia spesso includono forme cliniche eterogenee e non forniscono dati relativi a particolari sottogruppi. In alcune forme meno comuni di DNP, come la nevralgia trigeminale, i farmaci sono stati studiati su pochi pa-

I dati pubblicati su gabapentin e pregabalin

Quale efficacia e tollerabilità?

Gabapentin e **pregabalin** sono analoghi dell'acido gamma-amino butirrico, uno dei principali neurotrasmettitori centrali.

Il gabapentin è stato commercializzato nel 1993 e il suo brevetto è scaduto nel 2004, anno in cui è entrato in commercio il pregabalin, prodotto dalla stessa Azienda. Come detto, le raccomandazioni delle LG presentate in questo Pacchetto Informativo derivano esclusivamente dall'analisi di studi pubblicati (vedi tabella 3). Gli studi negativi non pubblicati, la cui esistenza è stata dimostrata sia per gabapentin che per pregabalin, non sono stati considerati.

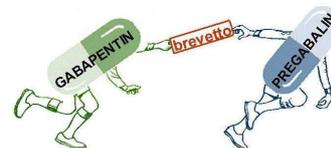


Tabella 3. Caratteristiche degli RCT su gabapentin e pregabalin presi in considerazione dalla LG NICE.⁸

| | Farmaco | Dosi utilizzate* (mg) | RCT vs placebo | RCT vs altro farmaco | RCT con pz. intolleranti esclusi o non valutati | Durata RCT (range n. settimane) |
|---|------------|--------------------------|----------------|----------------------|---|---------------------------------|
| Neurop. diabetica, Nev. posterpetica | Gabapentin | 900-3.600 | 4 | 5 | 5/9 | 6-12 |
| | Pregabalin | 150-600 | 10 | 1 | 7/11 | 4-13 |
| Altri tipi di dolore neuropatico | Gabapentin | 900-3.600 | 8 | 1 | 8/9 | 4-8 |
| | Pregabalin | 150-600 | 2 | 1 | 2/3 | 4-13 |

* NEGLI RCT IN CUI SONO DISPONIBILI INFORMAZIONI DETTAGLIATE SUI DOSAGGI UTILIZZATI EMERGE CHE GABAPENTIN E PREGABALIN SONO SPESSO STATI UTILIZZATI A DOSI VICINE ALLE DOSI MASSIME TOLLERATE.

Limiti degli RCT pubblicati

Nel valutare gli RCT su gabapentin e pregabalin va considerato che:

- sono numerosi gli RCT in cui i pazienti intolleranti al gabapentin sono stati esclusi a priori, oppure sono stati eliminati dall'analisi quelli che hanno abbandonato i trattamenti per eventi avversi o mancanza di benefici; ciò potrebbe distorcere i risultati su efficacia e sicurezza di questi farmaci;
- nella maggior parte degli RCT è difficile stabilire le dosi mediamente efficaci poiché spesso non sono descritte le dosi medie utilizzate, ma solo ampi range di dosaggi;
- molti degli RCT sono contro **placebo**; ciò non consente di stabilire il ruolo in terapia di tali farmaci rispetto alle alternative disponibili. Va aggiunto che la decisione di confrontare pregabalin col placebo è di dubbia eticità visto che al momento del suo sviluppo esisteva già un'alternativa terapeutica costituita dal gabapentin, che tra l'altro ha un meccanismo di azione molto simile.

MANCANO CONFRONTI DIRETTI

Non ci sono RCT che confrontino direttamente gabapentin e pregabalin, per cui è possibile confrontare questi farmaci solo indirettamente attraverso i risultati dei rispettivi RCT contro placebo.

Va tuttavia sottolineato che le popolazioni studiate e le condizioni sperimentali in questi RCT potrebbero non essere omogenee e ciò rende poco affidabile un confronto dei relativi risultati.

POCHI I BENEFICI DIMOSTRATI

La metanalisi da cui è stata sviluppata la LG NICE,⁸ che considera cumulativamente tutti i tipi di dolore neuropatico, mostra **benefici clinici complessivamente limitati sia per gabapentin sia per pregabalin.**

Efficacia: bisogna trattare mediamente da 5 a 8 pazienti affinché l'intensità del dolore si dimezzi in uno di essi.

Tollerabilità: in media, un paziente ogni 12-14 trattati sospende il trattamento per eventi avversi.

Questo significa che mediamente fra i pazienti trattati, ogni 2 in cui l'intensità del dolore si dimezza potrà essercene uno che deve sospendere il farmaco per eventi avversi.

Considerando il fatto che la metanalisi non ha incluso i risultati negativi di alcuni studi non pubblicati, le conclusioni presentate potrebbero essere sovrastimate.

Domanda & Risposta

Dai dati pubblicati, quale efficacia e tollerabilità?

Dagli studi pubblicati su gabapentin e pregabalin, emerge per entrambi una efficacia clinica limitata, rispetto alla quale anche la tollerabilità è ridotta.

I dati NON pubblicati e quelli modificati

Una distorsione delle conoscenze?

Gabapentin

SCORRETTEZZE NEGLI RCT

Una vasta eco anche al di fuori del mondo scientifico hanno avuto alcune analisi della letteratura e in particolare un rapporto commissionato nell'ambito di un procedimento giudiziario in corso negli USA contro la ditta produttrice del farmaco.¹¹ Tali approfondimenti hanno dimostrato che molti RCT sul **gabapentin** sono gravati da rilevanti scorrettezze metodologiche quali:

- cambiamento nella scelta degli esiti principali dal protocollo alla pubblicazione, avvenuto dopo averne verificato i risultati preliminari, o enfasi su esiti secondari favorevoli o su sottogruppi di pazienti;
- mancata pubblicazione di studi con esiti negativi (ne sono stati individuati almeno 10);
- ritardo nella pubblicazione di studi i cui esiti negativi avrebbero potuto danneggiare il successo di mercato del farmaco.

Gabapentin

Una strategia di promozione illegale negli USA

In un precedente Pacchetto Informativo¹⁶ (n. 9 ottobre 2004) si segnalava la notizia di una promozione illegale del gabapentin negli USA al di fuori delle indicazioni registrate. Da allora le indagini della magistratura USA e le analisi degli studi su questo farmaco sono proseguite, rivelando retroscena inquietanti che riguardano, oltre alle scorrettezze nella pubblicazione dei risultati degli studi, un'attività di promozione attraverso *opinion leaders* pagati fino a 150.000 dollari in 4 anni per promuovere l'uso "off-label" del Neurontin® nell'ambito di eventi formativi, o per apparire come autori di articoli scientifici (*ghost-writers*) in realtà scritti da altri.¹⁷ (vedi riguardo)

oltre alle scorrettezze nella pubblicazione dei risultati degli studi, un'attività di promozione attraverso *opinion leaders* pagati fino a 150.000 dollari in 4 anni per promuovere l'uso "off-label" del Neurontin® nell'ambito di eventi formativi, o per apparire come autori di articoli scientifici (*ghost-writers*) in realtà scritti da altri.¹⁷ (vedi riguardo)

Pregabalin

IN CANADA RACCOMANDATA LA NON INTRODUZIONE IN PRONTUARIO

Come già accennato a pag. 2, il Canadian Expert Drug Advisory Committee dell'Agenzia del Farmaco Canadese (CEDAC) si è espresso contro la richiesta di inserimento del pregabalin nei prontuari farmaceutici pubblici per la terapia della polineuropatia diabetica, affermando che erano stati individuati almeno 2 RCT non pubblicati nei quali il pregabalin non era risultato superiore al placebo.¹⁰ Si tratta di un esempio di come tra gli studi pubblicati ci sia una maggior probabilità di trovare quelli con risultati favorevoli al prodotto sperimentato (il cosiddetto "*publication bias*"), soprattutto quando la sperimentazione è sponsorizzata dall'azienda produttrice.

Ciò pone alcuni dubbi sulle raccomandazioni delle LG disponibili che considerano il pregabalin, al pari dell'amitriptilina, come farmaco di prima scelta nel DNP.



Domanda & Risposta

Dai dati NON pubblicati/ modificati una distorsione delle conoscenze?

Le nostre conoscenze sul pregabalin, e in particolare sul gabapentin, sono distorte dalla presenza di pubblicazioni selettive che ne possono aver sovrastimato i benefici.

Dolore neuropatico persistente

Quali altri farmaci abbiamo a disposizione?

Antidepressivi triciclici

La revisione sistematica della LG NICE⁸ ha incluso complessivamente 21 RCT sull'uso degli antidepressivi triciclici, 12 dei quali su pazienti affetti da polineuropatia diabetica o nevralgia post-erpetica, e 10 su pazienti affetti da altre forme di dolore neuropatico persistente (DNP) (vedi tabella 2).

Tre RCT su forme miste di DNP confrontavano l'antidepressivo triciclico sia vs placebo, sia vs un altro farmaco.

Gli antidepressivi triciclici considerati negli studi erano amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina (non più in commercio in Italia).

Benefici. Complessivamente gli antidepressivi triciclici si sono mostrati significativamente superiori al placebo: bisogna trattare rispettivamente circa 3 pazienti con il farmaco per ridurre almeno del 30% l'intensità del dolore e 4 per indurre un miglioramento clinico complessivo (autovalutazione del paziente). Le analisi cumulative dei 5 studi che hanno confrontato antidepressivi triciclici con gabapentin non evidenziano differenze significative in termini di efficacia.

Rischi. Ogni 14 pazienti trattati bisogna aspettarsi una sospensione del trattamento per eventi avversi, in una metà dei casi costituiti da xerostomia.

Due studi hanno confrontato due antidepressivi triciclici tra loro (imipramina e amitriptilina)¹⁸ e un antidepressivo triciclico con un antidepressivo SNRI (venlafaxina),¹⁴ senza rilevare differenze statisticamente significative.

La clomipramina, non citata dalla LG NICE, possiede l'indicazione registrata generica "stati dolorosi cronici", pur in carenza di dati di efficacia da studi di adeguato livello metodologico.

Antidepressivi triciclici

Pro

- Buona efficacia nel ridurre il dolore (usati spesso come standard di riferimento negli studi testa-a-testa sui nuovi farmaci)

contro

- Eventi avversi relativamente frequenti (soprattutto xerostomia e sonnolenza)

Antidepressivi SNRI

La revisione sistematica NICE ha incluso 7 RCT sugli antidepressivi SNRI:

- 3 RCT vs. placebo che valutavano l'efficacia della **duloxetina** in 800 pazienti affetti da polineuropatia diabetica;
- 4 RCT in cui la **venlafaxina** è stata confrontata al placebo in 163 pazienti con polineuropatia diabetica e in 95 pazienti affetti da diverse forme di DNP. In uno di essi la venlafaxina è stata confrontata, oltre che con placebo, con l'imipramina.¹⁴

La revisione NICE⁸ non ha incluso gli RCT in cui la duloxetina era confrontata con un altro farmaco, o in cui veniva studiata in forme di DNP diverse dalla polineuropatia diabetica.

La **duloxetina** è l'unico SNRI a possedere l'indicazione registrata nel trattamento del dolore neuropatico periferico in adulti diabetici, e viene raccomandata dalla LG NICE come farmaco di prima scelta in pazienti con polineuropatia diabetica (dose massima giornaliera consigliata: 120mg).

Benefici. Ogni circa 4 pazienti trattati con duloxetina o venlafaxina invece che con il placebo si ha una riduzione del 30% del dolore, e ogni 5 pazienti circa una riduzione del 50%.

Rischi. Ogni 15 pazienti circa ci si dovrà aspettare una sospensione della terapia per eventi avversi, che in circa la metà dei casi sono rappresentati da un senso di disequilibrio.

Antidepressivi SNRI

pro

- Efficaci rispetto al placebo nel ridurre il dolore associato a polineuropatia diabetica;
- Duloxetina possiede le indicazioni registrate nel DNP associato a polineuropatia diabetica.

contro

- Gli studi pubblicati sono solo vs placebo;
- Gli eventi avversi sono relativamente frequenti (soprattutto senso di disequilibrio).

Dolore neuropatico persistente

Quali altri farmaci abbiamo a disposizione?

Oppioidi

La revisione sistematica NICE⁸ ha identificato 8 RCT in cui tramadolo, morfina e ossicodone sono stati studiati in pazienti adulti con dolore neuropatico persistente (DNP). I dati di efficacia e sicurezza disponibili da questi studi sono di qualità metodologica modesta, e quindi scarsamente affidabili. La scarsa tollerabilità della morfina e la mancanza di dati sugli esiti di efficacia analgesica principali per l'ossicodone, hanno portato la LG NICE a individuare (pur in presenza di evidenze di qualità moderata) il **tramadolo** come unico oppioide utilizzabile in ambiente non specialistico. Il tramadolo (dose massima giornaliera consigliata: 400mg/die) viene raccomandato in terza scelta, in associazione o in sostituzione ai farmaci di seconda scelta, come trattamento temporaneo in attesa di una valutazione da parte di uno specialista in terapia del dolore. Il tramadolo è stato confrontato con placebo in 4 RCT: 2 su 129 pazienti con polineuropatia diabetica, e 2 su 63 pazienti con diverse forme di DNP.

Benefici. In monoterapia il tramadolo ha dimostrato di dimezzare l'intensità del dolore in 1 paziente ogni circa 5 trattati.

Rischi. Ogni 8 pazienti trattati si è verificata una sospensione della terapia per eventi avversi.



Oppioidi

Pro

- Efficaci rispetto al placebo nel ridurre il dolore associato a polineuropatia diabetica;
- Il tramadolo possiede indicazioni registrate nel DNP di qualsiasi natura.

Contro

- Sono pochi gli studi pubblicati, tutti vs placebo, di qualità metodologica modesta, con casistiche poco numerose;
- Sono frequenti le sospensioni della terapia per eventi avversi.

Trattamenti topici

Entrambe le LG^{8,9} considerano lidocaina per uso topico* come opzione terapeutica nella nevralgia postherpetica.

La LG CPS la raccomanda in seconda scelta, mentre la LG NICE in terza per pazienti incapaci di assumere terapie orali a causa di malattie concomitanti o di disabilità.

La indicazione della LG NICE⁸ nasce dall'analisi di 10 RCT sulla capsaicina topica (9 vs placebo e 1 vs amitriptilina) e di 6 RCT sulla lidocaina topica (5 vs placebo e 1 vs pregabalin) in pazienti affetti da forme eterogenee di DNP.

Nonostante la disponibilità di RCT, le prove di efficacia a supporto di capsaicina e lidocaina nel DNP vengono definite nella LG NICE come "limitate e di qualità metodologica medio-bassa".

La migliore tollerabilità rispetto alla capsaicina (minore incidenza di eventi avversi locali, come disestesie urenti e irritazione cutanea) porta gli autori della LG NICE a esprimere una preferenza per la lidocaina, anche basandosi sulla propria esperienza clinica.

Domanda & Risposta

Quali altri farmaci abbiamo a disposizione?

Gli antidepressivi triciclici, in particolare amitriptilina, vengono considerati dalle LG^{8,9} di prima scelta nel DNP, al pari di gabapentin e pregabalin. In Italia l'AIFA ha esteso l'indicazione dell'amitriptilina al dolore neuropatico, in base alle prove disponibili e all'utilizzo clinico pluridecennale.

Sulla base degli studi riportati nella LG NICE⁸ non è possibile identificare un antidepressivo più efficace degli altri per il trattamento del DNP in generale.

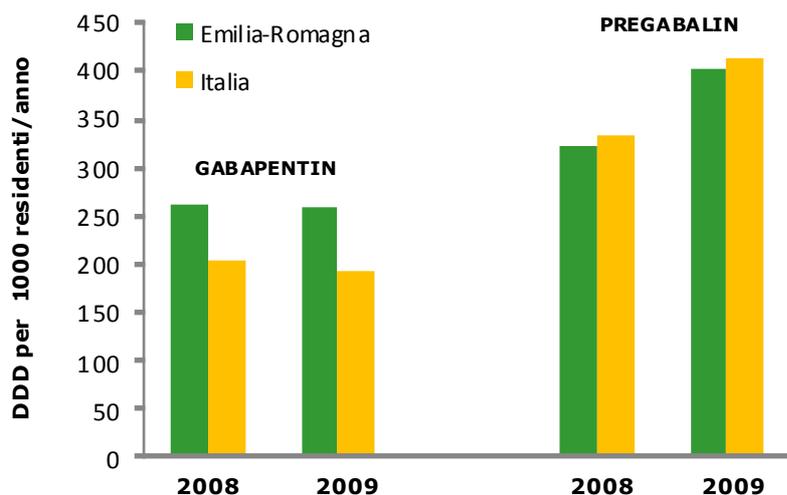
La duloxetina è l'unico antidepressivo che possiede indicazioni specifiche nella polineuropatia diabetica.

Gli oppioidi sono raccomandati dalle LG in terza scelta, dopo un fallimento terapeutico con farmaci antidepressivi triciclici, gabapentin o pregabalin.^{8,9}

Dolore neuropatico persistente CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- Le principali LG disponibili sul trattamento farmacologico del DNP concordano che **anti-depressivi triciclici** (in particolare amitriptilina) e **anticonvulsivanti** (in particolare gabapentin e pregabalin) sono i farmaci di prima scelta. La **duloxetina** è raccomandata dalla LG NICE come farmaco di prima scelta nella polineuropatia diabetica.
- In caso di inefficacia o intolleranza, tutti i farmaci di **prima scelta** sono **sostituibili o associabili** tra loro, con l'eccezione dell'associazione duloxetina-antidepressivo triciclico.
- La principale limitazione delle LG qui esaminate sta nell'aver considerato solo gli studi pubblicati, nonostante sia stata dimostrata (per gabapentin e pregabalin) l'esistenza di **risultati negativi non pubblicati** e (in particolare per il gabapentin) di una **distorsione nella presentazione dei dati**.
- Dagli studi pubblicati, il beneficio terapeutico netto di **gabapentin e pregabalin** è modesto: per ogni 2 pazienti che mostrano un dimezzamento dell'intensità del dolore, ce n'è uno che sospende la terapia per eventi avversi.
- Gli **oppioidi** sono di **terza scelta** nella terapia del DNP.

Dati di prescrizione



In Italia la prescrizione di pregabalin è circa doppia rispetto a quella del gabapentin; in Emilia-Romagna è circa 1,5 volte superiore.

Sia in Italia, che in Emilia Romagna il consumo di pregabalin è sensibilmente aumentato dal 2008 al 2009; quello di gabapentin è rimasto pressoché costante.

Figura 1. Consumo (territoriale pubblico e privato + erogazione nelle strutture pubbliche) di gabapentin e pregabalin in Emilia Romagna e in Italia nel 2008 e nel 2009, espresso in DDD per 1000 residenti/anno. (Elaborazione a partire dai dati OSMED 2009).

Pacchetti Informativi sui Farmaci n.2/2010

Periodico di informazione medica a cura del CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 11/10/2010.

Tiratura 9700 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006.



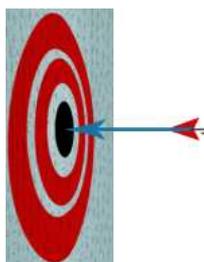
ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione va citata come:

Nonino F, Formoso G, Magrini N, Marata AM. Dolore neuropatico persistente. Farmaci disponibili e prove scientifiche. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2010; 2:1-8

GABAPENTIN

Le tappe di una strategia di promozione illegale negli USA



>> 1993

Commercializzazione del gabapentin.

>> 1995 - 2003

La Parke-Davis (ditta produttrice del farmaco, acquisita nel 2000 dalla Pfizer) attua una strategia sistematica di pubblicazioni selettive e di intensa promozione di mercato, utilizzando *"disinformazione e inganno per creare una base di prove distorta, al fine di manipolare gli orientamenti prescrittivi dei medici"*.¹⁷

Tra il 1998 e il 2003 le vendite annuali di gabapentin in USA passano da 98 milioni a 2,7 miliardi di dollari.

>> 2004

La ditta produttrice del Neurontin® accetta di pagare una multa di oltre 430 milioni di dollari dichiarandosi colpevole di aver promosso un uso *off-label* del gabapentin mediante affermazioni false.

>> 2009

Poiché le vendite di gabapentin negli USA continuano a salire il tribunale di Boston ha preso in esame gli RCT sul gabapentin (pubblicati e non) nell'ambito di una causa civile per presunta frode per la sua commercializzazione *off-label*.¹⁹



The New York Times
Experts Conclude Pfizer Manipulated Studies



BIBLIOGRAFIA

1. The British Pain Society. Useful definition and glossary. Disponibile al sito: http://www.britishpainsociety.org/patient_def_glossary.htm (ultimo accesso 06/10/2010)
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Disponibile al sito: http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf (ultimo accesso 06/10/2010)
3. Raskin J et al. A Double-Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine with Placebo in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Med* 2005;6:346-56
4. Gialloreti L et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis* 2010;10:230
5. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335(1):32-42.
6. Manzoni G, Torrelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 2:s65-7
7. Putzki N et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16:262-7
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Centre for Clinical Practice. "Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings". 2010. Disponibile al sito: <http://guidance.nice.org.uk/CG96> (ultimo accesso 06/10/2010)
9. Moulin D et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society/Canadian Pain Society (CPS). *Pain Res Manag* 2007; 12(1): 13–21
10. Common Drug Review. Canadian Expert Drug Advisory Committee. Pregabalin resubmission. Disponibile al sito: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf (ultimo accesso 06/10/2010)
11. Dickersin K. Reporting and other biases in studies of Neurontin for migraine, psychiatric/bipolar disorders, nociceptive pain, and neuropathic pain. 2008. Disponibile al sito: http://www.prescriptionaccess.org/docs/neurontin_exh_O.pdf (ultimo accesso 06/10/2010)
12. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain - a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36
13. Rintala D, Holmes S et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88: 1547-60
14. Sindrup SH et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60: 1284–9
15. Serpell MG. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557–66
16. Nonino F et al. Dolore neuropatico cronico, quale ruolo per gabapentin e pregabalin? Pacchetto Informativo n.9. 2004. Disponibile al sito: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeAttachment.php/LIT/D/D.343a6f69c830c81dbfd6P/BLOB%3AID%3D24> (ultimo accesso 06/10/2010)
17. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin Legacy - Marketing through Misinformation and Manipulation. *N Engl J Med* 2009;360:103-6
18. Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51(4):1166-71
19. Gabapentin for pain: New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter* 75: July - December 2009. Disponibile al sito: <http://www.ti.ubc.ca/letter75> (ultimo accesso 06/10/2010)