

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PREGABALIN ATC (LYRICA®)

Presentata da Componente della Commissione PTR

In data dicembre 2009

Per le seguenti motivazioni

“Il pregabalin è indicato per il trattamento del dolore neuropatico cronico periferico e centrale. La European Federation of Neurological Societies ha raccomandato il farmaco per il dolore neuropatico periferico in particolare nella polineuropatia diabetica e nella neuropatia post-herpetica. Nei pazienti con difficoltà di deglutizione il miglior profilo posologico del pregabalin, che prevede la somministrazione di un minor numero di compresse, è preferibile.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il dolore neuropatico cronico (DNC) viene definito come un dolore persistente causato da una lesione primitiva localizzata nel sistema nervoso centrale o periferico. Sono molteplici le cause patogenetiche di questa condizione. Secondo quanto riportato dal Tavolo Neurologico dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico possono essere così elencati:

1. aumento della scarica nocicettiva primaria afferente (ad. es. per una anormale concentrazione di canali del sodio nelle fibre nervose danneggiate, con scariche spontanee ed ectopiche).
2. diminuita attività inibitoria nelle strutture centrali
3. alterata elaborazione del segnale a livello centrale tale da trasformare un segnale normale in doloroso.

I denominatori clinici comuni del DNC sono:

- presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva),
- durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni),
- risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici).

La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificare l'entità o la ricaduta su vari aspetti generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita).

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'approccio terapeutico del dolore neuropatico è solo sintomatico e non causale. Le linee guida della European Federation of Neurological Societies (EFNS), per la cura delle neuropatie dolorose, raccomandano gli antidepressivi triciclici, che si sono dimostrati superiori al gabapentin e al pregabalin. L'impiego di questi ultimi

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace.

L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla Sclerosi Multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici.

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni registrate di Lyrica®	Posologia	
Dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.	150-600MG/DIE	Il farmaco è in fascia A per le indicazioni riportate nella nota limitativa 4 dell'AIFA (determina AIFA 26/11/2009).
terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.		

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia del pregabalin nel dolore neuropatico periferico è stata valutata con 4 studi randomizzati della durata massima di 8 settimane, due dei quali sulla nevralgia post herpetica (NPE) e due sulla neuropatia diabetica (PND). Tutti gli studi hanno confrontato pregabalin vs placebo e non vi sono studi di confronto con il gabapentin. I pazienti non dovevano essere intolleranti al gabapentin e non dovevano aver avuto precedenti insuccessi al farmaco alla dose di 1200mg/die. I quattro RCT vs placebo avevano come endpoint dimostrare la capacità del pregabalin di causare una diminuzione del dolore valutato con la scala numerica Likert con cui valori da 0 a 10 quantificano intensità crescente di dolore. Questa diminuzione per essere clinicamente rilevante dovrebbe arrivare al valore di circa 2 punti (Farrar, 2004). Nei due trial sull'efficacia nella PND della durata di 5 (Lesser, 2004) e 8 settimane (Rosenstock, 2004) si è dimostrata una diminuzione fino a 1,5 punti dei punteggi medi della scala Likert rispetto al placebo. Nei due trial sull'efficacia nella NPE della durata di 8 settimane (Dworkin, 2003; Sabatosky, 2004) si è dimostrata una riduzione fino a 1,7 punti dei punteggi medi della scala Likert rispetto al placebo.

Altri due RCT vs placebo hanno valutato l'efficacia del farmaco nel dolore neuropatico centrale (causato da lesione o danno cerebrale o del midollo spinale). I risultati sono stati valutati dopo 4 settimane su 40 pazienti (Vranken, 2008) o 12 settimane su 137 pazienti (Siddal, 2006)

Nello studio di Vranken, un RCT a doppio cieco vs placebo della durata di 4 settimane, 40 pazienti con dolore neuropatico severo (causato da lesione o disfunzione del sistema nervoso centrale e persistente per almeno 6 settimane), sono stati randomizzati a ricevere pregabalin (da 300 a 600mg al giorno) o placebo. I pazienti dovevano avere un punteggio di intensità del dolore maggiore di 6, valutato con la scala visuale analogica

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

(VAS) che identifica con valore 0 nessun dolore e con 10 il massimo dolore immaginabile, e maggiore di 12 valutato con il questionario Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).

Eventuali altri regimi di trattamento del dolore (eccetto il gabapentin), stabilizzati per i precedenti 90 giorni, sono stati mantenuti durante la durata dello studio. Ai pazienti è stato inizialmente somministrato il dosaggio di 150 mg/die di pregabalin o di placebo con titolazione a intervalli di tre giorni fino al raggiungimento di una dose con efficacia (massimo 600mg al giorno), definita come una riduzione di almeno 1,8 punti della scala VAS. Dopo le 4 settimane di trattamento, i pazienti del braccio pregabalin hanno riportato un minore punteggio di intensità del dolore rispetto al braccio placebo (endpoint primario) (5.1 +/- 2.9 vs 7.3 +/- 2; differenza tra le medie dei due trattamenti, 2.18; intervallo di confidenza 95% (CI), 0.57 a 3.8; p=0.01). I risultati non differiscono se analizzati stratificando per eziologia del dolore (danno cerebrale vs danno del midollo spinale). Dei 40 pazienti randomizzati, l'85% del gruppo pregabalin e l'80% del gruppo placebo hanno completato il trial, e tre soggetti di ciascun gruppo hanno abbandonato per effetti collaterali (vertigine e sonnolenza). Altri eventi avversi riportati in entrambi i bracci dello studio includono performance intellettuale diminuita, confusione, nausea ed edema periferico (Vranken et al, 2008).

Lo studio multicentrico di Siddal et al (2006) ha randomizzato 137 pazienti, con danno spinale, a ricevere dosi flessibili di pregabalin, da 150 a 600mg, o placebo, somministrati in due dosi giornaliere. Altri regimi terapeutici efficaci per la terapia del dolore, precedenti all'inizio dello studio, sono stati mantenuti.

Il punteggio del dolore, derivato dalla registrazione giornaliera del dolore degli ultimi 7 giorni, è stato utilizzato come end point primario di efficacia. I risultati osservati entro 1 settimana e mantenuti per l'intera durata dello studio (12 settimane) hanno registrato un valore di 4,62 nel gruppo pregabalin e di 6,27 nel gruppo placebo (p<0.001). Pregabalin si è dimostrato significativamente superiore al placebo anche negli endpoint secondari: velocità di risposta (p < 0.05), miglioramento dei disturbi del sonno (p < 0.001), ansietà (p < 0.05), questionario breve delle 15 descrizioni affettive/sensoriali di McGill (SF-MPQ) che include anche l'indice di intensità del dolore presente e la scala VAS.

Sono stati riportati lievi o moderati eventi avversi come sonnolenza e vertigini (Siddal et al, 2006).

Un lavoro post commercializzazione ha mostrato che alcuni antiepilettici induttori del metabolismo epatico (fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina) possono influenzare del 20-30% le concentrazioni plasmatiche del farmaco. Queste interazioni farmacocinetiche non erano state rilevate nei lavori pre-marketing dove era descritto che l'eliminazione del farmaco avveniva in forma prevalentemente immodificata (May et al, 2007).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo di fare un confronto diretto con altri farmaci per l'indicazione del dolore neuropatico. Tutti gli studi hanno confrontato pregabalin vs placebo e non è disponibile una valutazione comparativa con la molecola più simile come meccanismo d'azione, il gabapentin.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nessuno trial ha dimostrato una maggiore efficacia del pregabalin rispetto ad altri farmaci impiegati per il trattamento del dolore neuropatico cronico. La somministrazione di un minor numero di compresse potrebbe essere un vantaggio per il trattamento di pazienti con difficoltà di deglutizione. E' giusto sottolineare che alcuni RCT non hanno permesso l'eleggibilità di pazienti intolleranti al gabapentin e/o che avevano avuto precedenti insuccessi a questo farmaco alla dose di 1200mg/die. Questo potrebbe sottostimare gli eventi avversi del pregabalin e sovrastimarne l'efficacia.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Il costo del trattamento dipende dal dosaggio utilizzato e, quindi, considerando l'ampio intervallo posologico dei due farmaci, il costo di una giornata di terapia varia notevolmente da paziente a paziente. Si sottolinea comunque che il costo di una giornata di terapia del pregabalin è sempre superiore a quella di gabapentin (che è ormai genericato) anche se quest'ultimo è somministrato ai massimi dosaggi.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

proposta di inserimento **accolta**

proposta di inserimento **non accolta**

proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“Limitatamente alla diagnosi di dolore neuropatico centrale formulata dallo specialista in terapia del dolore”.

MOTIVAZIONI

La revisione delle linee guida EFNS emanate nel maggio 2010 riporta che nel dolore neuropatico centrale il pregabalin presenta dei vantaggi farmacocinetici rispetto al gabapentin ("bid dosing", efficacia dose dipendente).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Siddal PJ et al, Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury Neurology 2006, 67, 1792-1800.
2. Vranken JH et al Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen Pain 2008, 136, 150-157.
3. Attal N et al, EFNS guideline on pharmacological treatment of neuropathic pain Eur J Neurol 2006,13,1153-1169.
4. Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004; 63: 2104-10.
5. Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. Pain 2004; 110: 628-38.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. Sabatowski R, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
7. Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
8. May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monitor* 2007, 29: 789-794.
9. Gabapentin E Pregabalin Nel Dolore Neuropatico Cronico BIF anno XII n.4, 2005 .
10. Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
11. Farrar JT ET AL *Pain* 2004, 94,149-158