

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DULOXETINA N06AX21 (CYMBALTA<sup>®</sup>, XERISTAR<sup>®</sup>, YENTREVE<sup>®</sup>)**

**Presentata da** Commissione Terapeutica Provinciale della ASL n°1- Sassari

**In data** luglio 2009

**Per le seguenti motivazioni**

*“Vantaggi terapeutici derivanti dal carattere duale bilanciato di duloxetina accompagnati da un ottimo profilo di tollerabilità per il trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore, per il Disturbo d’Ansia Generalizzato e per Dolore Neuropatico Diabetico Periferico negli adulti”.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

#### **Disturbo Depressivo Maggiore:**

La depressione maggiore è il disturbo dell'umore più frequente, con una prevalenza che in Italia è stimata di circa il 10%, con una maggiore frequenza delle donne rispetto agli uomini (1,4 volte superiore), dato confermato da uno studio epidemiologico promosso e coordinato nel 2005 dall'Istituto Superiore di Sanità sulla prevalenza dei disturbi mentali (De Girolamo et al., 2005). La diagnosi della depressione maggiore è basata sui criteri definiti nella IV edizione del Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder (DSM-IV). Secondo tale definizione un paziente è affetto da depressione maggiore quando sono presenti almeno cinque dei seguenti sintomi per un minimo di due settimane: umore depresso, importante diminuzione dell'interesse o del piacere in tutte le attività (uno di questi due elementi deve essere necessariamente presente), significativa perdita o aumento di peso, insonnia/iperinsonnia, agitazione/ritardo psicomotorio, stanchezza, sensazione di inutilità (o di colpa), ridotta capacità di concentrazione, e pensiero ricorrente di morte o suicidio. Gli obiettivi del trattamento della depressione includono: la remissione dei sintomi (nella fase acuta), la prevenzione di ricadute (nella fase di continuazione), e la prevenzione di recidive o nuovi episodi, in pazienti con depressione ricorrente (fase di mantenimento). Per il trattamento della fase acuta, è necessario un minimo di 6, preferibilmente 8 settimane di trattamento per determinare la riduzione dei sintomi. La fase di continuazione è solitamente di 6 mesi, periodo che corrisponde alla durata media di un episodio di depressione. La fase di mantenimento è appropriata per pazienti con tre o più episodi di depressione, e può durare anni.

#### **Disturbo d’Ansia Generalizzato**

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

La caratteristica essenziale del Disturbo d'Ansia Generalizzato è la presenza di ansia e preoccupazione (attesa apprensiva) eccessive, che si manifestano per la maggior parte del tempo per almeno 6 mesi, nei riguardi di una quantità di eventi o attività.

L'ansia e la preoccupazione sono accompagnate da almeno tre sintomi addizionali da un elenco che include irrequietezza, facile infaticabilità, difficoltà a concentrarsi, irritabilità, tensione muscolare e sonno disturbato (nei bambini è richiesto un solo sintomo addizionale) .

Sebbene non sempre gli individui con Disturbo d'Ansia Generalizzato possano riconoscere le preoccupazioni come "eccessive", hanno difficoltà a controllare la preoccupazione o presentano una conseguente compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Il disturbo non è dovuto agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale.

### **Dolore Neuropatico Diabetico Periferico nell'adulto**

Il dolore neuropatico è la conseguenza di un danno al sistema nervoso centrale (ad esempio dovuto ad un incidente cardiovascolare, a sclerosi multipla o ad una lesione spinale) o al sistema nervoso periferico, causato ad esempio da neuropatia diabetica periferica, chirurgia o nevralgia post erpetica. Questo tipo di dolore ha un impatto molto negativo sulla qualità della vita e viene descritto come un dolore urente, folgorante o lancinante alle estremità inferiori.

Il diabete è la causa principale di neuropatia nel mondo occidentale e la neuropatia è la più comune causa di complicazioni e la maggior fonte di morbidità e mortalità nei pazienti diabetici. Il principale fattore di rischio della neuropatia diabetica è l'iperglicemia. Anche la durata del diabete fa aumentare il rischio di neuropatia, così come l'età del paziente. Il fumo di sigarette, il consumo di alcol, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia sono considerati fattori di rischio indipendenti per la neuropatia diabetica. Il dolore neuropatico può essere definito come un dolore iniziato o causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso. Negli USA si stimano circa 21 milioni di persone con diabete mellito e 7 milioni a cui non è stato ancora diagnosticato: ciò significa che circa il 7% della popolazione americana è a rischio di neuropatia periferica e dolore neuropatico. Circa la metà di questi diabetici presentano neuropatia periferica e l'11% di questi riportano dolore neuropatico.

## **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

### **Depressione maggiore**

Le linee guida della società americana di psichiatria riguardo la terapia farmacologica in fase acuta per il trattamento della depressione maggiore affermano che la scelta dovrebbe essere fatta in base agli effetti collaterali presunti delle diverse classi di farmaci, la sicurezza e la tollerabilità per i singoli pazienti, la preferenza del paziente, la quantità e la qualità degli studi ed il costo della terapia .

Sulla base di queste considerazioni le linee guida raccomandano i seguenti farmaci per la maggior parte dei pazienti: gli SSRI, ovvero il gruppo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram ed Escitalopram), molecole caratterizzate da un meccanismo

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

di azione comune, rappresentato dall'inibizione, a livello dei recettori nervosi presinaptici, del riassorbimento della serotonina, con aumento della disponibilità di quest'ultima nelle sinapsi, i triciclici (TCA) come la desipramina e la nortriptilina, che agiscono attraverso l'inibizione non selettiva (o, in alcuni casi selettiva per la noradrenalina) della ricaptazione delle monoamine, il bupropione e la venlafaxina, molecola che come la duloxetina possiede una duplice azione agendo selettivamente sul reuptake sia della serotonina che della noradrenalina, aumentando il tono serotoninergico e noradrenergico, SNRI (serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors).

L'uso degli inibitori della MAO (Mono Amino Ossidasi) dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non rispondono al trattamento di prima scelta a causa dei loro effetti collaterali e della necessità di restrizioni della dieta. Il bupropione, assieme agli anti MAO e agli SSRI, dovrebbero costituire la terapia di scelta nel trattamento dei sintomi atipici della depressione maggiore. Tuttavia il bupropione può essere ansiogenico e non raccomandato nei casi in cui predomina il sintomo dell'ansia ed è risultato inefficace anche nei casi di attacchi di panico.

Il bupropione e gli SSRI sono raccomandati dalle linee guida in quei pazienti con patologia cardiaca e nei pazienti con demenza o con glaucoma a causa dei minimi effetti anticolinergici.

### **Disturbo d'ansia generalizzato**

accanto alla psicoterapia, le principali linee guida indicano le benzodiazepine e/o gli antidepressivi della classe SSRI come farmaci di prima scelta.

Come negli altri Disturbi d'Ansia il trattamento deve durare tre mesi in fase iniziale e, se il paziente risponde al farmaco, sono necessari altri 6 mesi per evitare ricadute.

### **Dolore Neuropatico Diabetico periferico nell'adulto**

Le linee guida dell'European Federation of neurological Societies del 2006 per il trattamento farmacologico del dolore neuropatico non trattano in maniera specifica la neuropatia diabetica [6]. Secondo tali linee guida i farmaci che hanno dimostrato una maggiore efficacia in diverse condizioni neuropatiche e raccomandati per il trattamento di prima linea sono: gli antidepressivi triciclici, il gabapentin ed il pregabalin (livello di raccomandazione A, livello di evidenza I). La duloxetina è raccomandata solo nel trattamento di seconda linea, così come la lidocaina topica, la venlafaxina, la lamotrigina e il tramadolo, in quanto tali farmaci presenterebbero minori dati di efficacia per l'indicazione in esame. La duloxetina, il gabapentin ed il pregabalin sono invece da preferire in quei pazienti che presentino comorbidità significative o in coloro in cui il dolore interferisca significativamente con la qualità della vita, in quanto sono farmaci che presentano minori effetti collaterali (livello di raccomandazione A).

I report dell'Has francese e dello Scottish Medicine Consortium concordano nel suggerire come terapia di prima linea nel dolore neuropatico diabetico gli antidepressivi triciclici, da usarsi dopo fallimento delle terapie analgesiche e trattamenti topici. Come trattamento di seconda linea viene consigliato l'uso del gabapentin, mentre il pregabalin viene sconsigliato dallo Scottish Medicine Consortium.

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

I trattamenti alternativi comprendono varie classi di farmaci tra cui i principali sono le seguenti:

- antidepressivi triciclici; si segnala che l'Agenzia Italiana del Farmaco ha inserito negli allargamenti della 648 l'indicazione dolore neuropatico per i farmaci Carbamazepina e Amitriptilina. I dosaggi utilizzati in letteratura (bancadati Drugdex - Micromedex) sono rispettivamente di 200 mg fino a 1200mg/die per Carbamazepina e 10-25mg fino a 200 mg/die per Amitriptilina.
- anticonvulsivanti : gabapentin e pregabalin sono gli unici farmaci oltre alla duloxetina ad essere approvati per tale indicazione. Pregabalin è somministrato al dosaggio di 150-600 mg/die e gabapentin al dosaggio di 900-3600 mg/die (dosaggio da scheda tecnica).
- analgesici oppioidi: ossicodone.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

**Indicazioni registrate:** Trattamento degli episodi di depressione maggiore; Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico negli adulti.

E' presente l'indicazione, non a carico del SSN, per l'incontinenza urinaria da sforzo.

**Dosaggio:** Nella depressione e nel dolore neuropatico, il dosaggio di partenza è raccomandato per il mantenimento è di 60 mg una volta al giorno.

Così come la venlafaxina, la duloxetina è un SNRI, inibitore combinato della ricaptazione della serotonina (5-HT) e della noradrenalina (NA); inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina nelle sinapsi neuronali; non ha alcuna affinità per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici e adrenergici.

Somministrata per via orale, la duloxetina ha una biodisponibilità media del 50% (32%-80%) e raggiunge livelli plasmatici di picco dopo 6 ore a stomaco vuoto e 10 ore dopo i pasti. Viene estesamente metabolizzata a livello epatico e i metaboliti, inattivi, vengono eliminati principalmente con le urine (72%). L'emivita media è di 12 ore (8-17 ore). La farmacocinetica dimostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto, in parte legata al sesso, all'età e all'abitudine al fumo. Nelle donne, la clearance plasmatica è circa il 50% più bassa che negli uomini e negli anziani ( 65 anni) l'emivita aumenta del 25%, mentre i fumatori presentano concentrazioni plasmatiche di duloxetina del 50% inferiori rispetto ai non fumatori.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di duloxetina in pazienti con una diagnosi di depressione maggiore definita secondo i criteri DSM-IV è stata valutata in diversi studi di fase 3 sulla fase acuta della depressione, e uno studio sulle ricadute.

Tutti gli studi nella fase acuta hanno arruolato pazienti con diagnosi di depressione maggiore secondo la definizione del DSM-IV, e hanno utilizzato come misura di esito primaria il punteggio della Hamilton Depression Rating Scale 17 (HAM-D-17). Tale scala è composta da 17 punti: 8 fanno riferimento a sintomi somatici, 5 a comportamentali, 2 a cognitivi, uno all'ansia e uno all'umore. Le risposte fanno riferimento allo stato dell'ultima settimana.

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

Due studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di superiorità, hanno confrontato duloxetina 60 mg/die vs. placebo nella fase acuta a 9 settimane, arruolando rispettivamente 245 e 267 pazienti adulti [2,4,5]. Oltre alla riduzione del punteggio totale della HAM-D dal baseline a 9 settimane, la risposta al trattamento è stata definita come una riduzione del 50% nel punteggio totale della HAM-D-17, e la remissione come un punteggio totale nella stessa scala minore o uguale a 7.

Nel primo studio si è ottenuta una maggiore diminuzione nella misura di esito primaria nel gruppo duloxetina vs placebo (cambiamento medio duloxetina -9.47 vs. placebo -5.67,  $p < 0.001$ ). Inoltre, per quanto riguarda i parametri secondari, nel gruppo duloxetina si sono ottenuti un tasso di risposta e di remissione più elevati (45% vs. 23%,  $p < 0.001$  e 31% vs. 15%,  $p = 0.003$ ).

Nel secondo studio si è ottenuta una maggiore diminuzione nella misura di esito primaria nel gruppo duloxetina vs. placebo (cambiamento medio duloxetina -8.75 vs. placebo -7.02,  $p = 0.048$ ), ed un più elevato tasso di risposta per duloxetina (50%) vs. placebo 35% ( $p = 0.017$ ), mentre la differenza nella proporzione di pazienti in remissione non è risultata significativa (duloxetina 32% vs. placebo 24%, NS).

Altri 5 studi hanno confrontato duloxetina vs. altri SSRI. In tutti questi studi, il confronto sul quale è stata formulata l'ipotesi e calcolata la dimensione campionaria è quello di duloxetina vs. placebo, per cui non esiste un confronto diretto statisticamente calcolato vs. un confronto attivo.

Gli studi HMA Ta e HMA Tb [2,6] randomizzati, in doppio cieco e a gruppi paralleli, hanno arruolato rispettivamente 354 e 353 pazienti adulti con depressione maggiore nei seguenti bracci di trattamento: duloxetina 40 mg/die vs. duloxetina 80 mg/die vs. paroxetina 20 mg/die vs. placebo a 8 settimane in fase acuta. Circa l'80% dei pazienti presentava depressione maggiore moderata o grave.

Il primo dei due studi non ha rilevato differenze per duloxetina nei confronti di placebo nella misura di esito primaria (duloxetina 80 mg/die: -5.59, duloxetina 40 mg/die -5.30, placebo -4.14, entrambi i confronti attivi vs. placebo NS), nella risposta o nel tasso di remissione.

Il secondo studio, invece, ha evidenziato una differenza significativa nella variabile primaria per entrambi i dosaggi di duloxetina (duloxetina 80 mg/die -6.77, duloxetina 40 mg/die -6.08, placebo -3.67,  $p = 0.003$  e  $p = 0.022$  rispettivamente vs. placebo), ma solo il dosaggio più elevato si è dimostrato superiore per quanto concerne il tasso di risposta e di remissione (51% vs. 31%,  $p = 0.009$ , e 50% vs. 30%,  $p = 0.008$ ). Su questi risultati l'EMA riporta che non si può concludere che duloxetina 40 mg/die sia più efficace di placebo nel trattamento acuto della depressione maggiore, ma solo che duloxetina ha un effetto numericamente superiore a placebo [2].

Gli studi HMA Ya e HMA Yb [7,2], randomizzati, in doppio cieco e a gruppi paralleli, hanno arruolato rispettivamente 367 e 392 pazienti adulti affetti da depressione maggiore, e hanno confrontato un trattamento con duloxetina 120 mg/die vs. duloxetina 80 mg/die vs. paroxetina 20 mg/die vs. placebo a 8 settimane.

Nel primo studio si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nella variabile primaria per tutti i controlli attivi vs. placebo (duloxetina 80 mg/die -10.22, duloxetina 120 mg/die -11.06, paroxetina 20 mg/die -10.83, tutti significativi vs. placebo -8.07).

Il secondo studio non ha dimostrato una differenza significativa fra entrambi i dosaggi di duloxetina, rispettivamente, e placebo.

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

In questi quattro studi (HMAT e HMAY), è stato effettuato un successivo confronto di non inferiorità, basato su una analisi per protocol, fra duloxetina e paroxetina. Tuttavia, la validità di questo approccio di non inferiorità viene criticato dall'EMA per una serie di motivazioni. Innanzitutto, il margine di non inferiorità prespecificato è stato di 2.2 punti nella scala HAM-D. Secondo questa definizione, duloxetina alle dosi di 40 e 80 mg/die negli studi HMAT e 80 e 120 mg/die negli studi HMAY è risultata non inferiore a paroxetina. Tuttavia, il margine sembra molto ampio, e il CHMP non considera giustificata tale scelta. Inoltre, considerate le differenze osservate nello stesso endpoint fra paroxetina e placebo in questi trial (da 0.48 a 2,76) tale delta non è considerato accettabile [2].

E' doveroso segnalare che, dei quattro studi sopracitati, solo quelli con risultati positivi per duloxetina sono stati pubblicati, mentre gli altri due sono reperibili solo nella scientific discussion dell'EPAR dell'EMA.

Il settimo studio [8], in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha arruolato 173 pazienti randomizzandoli al trattamento con duloxetina a dose scalare da 40 a 120 mg/die, fluoxetina 20 mg/die o placebo. Lo studio ha valutato la superiorità vs. placebo nel punteggio globale della scala HAM-D e non ha previsto alcuna analisi statistica calcolata vs. fluoxetina. Duloxetina è risultata superiore al placebo nell'outcome primario (duloxetina – 9.73 vs. placebo – 6.61,  $p=0.009$ ), nel tasso di remissione (duloxetina 56% vs. placebo 32%,  $p=0.022$ ), ma non nel tasso di risposta (duloxetina 64% vs. placebo 48%, NS).

Per quanto riguarda le ricadute, lo studio HMBC confronta un trattamento con duloxetina 60 mg/die vs. placebo e consiste di cinque fasi: una fase iniziale di screening, seguita da 12 settimane in aperto per la fase acuta (per separare i pazienti che rispondevano a duloxetina). I pazienti che rispondevano a duloxetina sono entrati in una fase di continuazione in doppio cieco di 26 settimane per determinare la prevenzione delle ricadute. Nel caso di una ricaduta, i pazienti potevano entrare in una fase di recupero o andare direttamente al follow up. I criteri di risposta per entrare nella fase di continuazione erano (sia alla settimana 10 che alla settimana 12 del trattamento acuto): HAM-D-17 < 9, gravità della scala CGI < 2 e mancata diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV. I pazienti entrati nella fase di continuazione sono stati rivalutati per la riapparizione (HAM-D-17 > 12) e per la ricaduta (aumento della CGI di almeno 2 punti dal baseline per due visite consecutive e di diagnosi di depressione

maggiore per due visite consecutive). I pazienti trattati con duloxetina hanno presentato un tempo alla ricaduta più lungo dei pazienti nel gruppo placebo. La probabilità di ricaduta a 182 giorni è stata del 19.7% per duloxetina vs. 38.3% per placebo ( $p=0.004$ ). Nella fase di continuazione di 6 mesi, 17.4% di pazienti con duloxetina ha avuto una ricaduta vs. 28.5% con placebo ( $p=0.042$ ).

Negli ultimi anni, sono stati pubblicati altri 6 studi, 4 RCT di confronto diretto vs controllo attivo, un RCT nella popolazione anziana di confronto con placebo, uno studio in aperto a lungo termine e uno studio che ha valutato l'effetto del farmaco sul dolore associato alla depressione.

Un primo studio ha reclutato quasi esclusivamente pazienti asiatici affetti da patologia depressiva maggiore. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco duloxetina 60 mg/die (238) o paroxetina 20 mg/die (240) per otto settimane. Endpoint primario dello studio era stabilire la non inferiorità (utilizzando un margine di 2,2) di duloxetina vs paroxetina al termine del periodo di studio relativamente al cambiamento sulla scala



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

HAMD17; parametri secondari di efficacia erano la risposta su sottoscale della HAMD, la Clinical Global Impression e la scala analogico visiva (VAS) per il dolore. L'analisi primaria di efficacia è stata effettuata secondo il criterio per protocol. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di duloxetina, con un limite superiore relativo alla differenza nella risposta di 0,71 ( $p < 0,001$ ); tale risultato è stato confermato anche dall'analisi intention to treat (1,25;  $p < 0,001$ ). Differenze non significative sono state registrate anche relativamente ai parametri di efficacia secondari, con la sola eccezione della VAS per il dolore alla schiena, che è risultata mediamente inferiore nel gruppo duloxetina ( $p = 0,048$ ).

In un secondo studio, randomizzato e in doppio cieco, i pazienti, affetti da depressione maggiore, sono stati trattati con duloxetina 60 mg/die (273), escitalopram 10 mg/die (274) o placebo (137) per 8 settimane. Obiettivo primario dello studio era di dimostrare la non inferiorità di duloxetina vs escitalopram relativamente alla velocità di inizio nella risposta, definita come un calo del 20% dal baseline sulla sottoscala Maier HAMD17 dopo 2 settimane di trattamento. A questo termine, aveva ottenuto una risposta il 42,6% dei pazienti del gruppo duloxetina vs il 35,2% dei pazienti del gruppo escitalopram ( $p = 0,097$ ); entrambi i trattamenti si sono rivelati significativamente superiori a placebo ( $p \leq 0,05$ ) alla settimana 1 e alla settimana 8, ma le percentuali di remissione a questo tempo non sono invece risultate diverse.

Dopo le prime otto settimane lo studio è stato ulteriormente esteso: i pazienti dei gruppi in trattamento attivo lo hanno continuato e i non responder del gruppo placebo sono stati randomizzati a duloxetina o escitalopram. I risultati, misurati con la scala HAMD17, sono stati misurati dopo complessivi 8 mesi di trattamento. Il 70% dei pazienti del gruppo duloxetina ed il 75% dei pazienti del gruppo escitalopram aveva ottenuto la remissione ( $p = 0,44$ ). Escitalopram si è dimostrato significativamente più efficace di duloxetina relativamente alla sottoscala HAMD del sonno. Nel corso del periodo di studio, le percentuali di abbandono dello studio sono risultate superiori nel gruppo duloxetina (62%) rispetto a escitalopram (55%;  $p = 0,02$ ); tuttavia le percentuali di abbandono per eventi avversi sono risultate simili nei tre gruppi (duloxetina, escitalopram, placebo).

Un ulteriore studio ha valutato congiuntamente i risultati di due trial multicentrici, randomizzati e in doppio cieco di disegno simile. In questi studi, un totale di 667 pazienti sono stati randomizzati a ricevere duloxetina 60 mg/die o venlafaxina 150 mg/die (dopo 2 settimane alla dose di 75 mg/die) per 6 settimane. Al termine di tale periodo, i pazienti continuavano il trattamento per ulteriori 6 settimane, nel corso delle quali il dosaggio poteva venire aumentato, a discrezione dello sperimentatore, fino a 120 mg/die per duloxetina e fino a 225 mg/die per venlafaxina. L'obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare la superiorità di duloxetina vs venlafaxina in termini di rischio-beneficio globale (GBR), parametro composito in cui il beneficio era dato dal raggiungimento di una remissione ( $HAMD17 \leq 7$ ) ed il rischio definito in quattro categorie in dipendenza dalla presenza o meno di eventi avversi. L'analisi di sola efficacia mirava invece a stabilire la non inferiorità di duloxetina vs venlafaxina alla sesta e dodicesima settimana in termini di variazione sulla HAMD17 rispetto al baseline, con un margine superiore di non inferiorità di 1,15.

Sia al termine delle prime sei settimane che delle 12 settimane dello studio, non si sono rilevate differenze significative in termini di GBR tra i due trattamenti e duloxetina non è quindi stata in grado di dimostrare la propria superiorità. Di più, nell'analisi di efficacia duloxetina ha superato i limiti prefissati per la non inferiorità

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

(differenza 1,72 al termine delle prime 6 settimane, 1,91 al termine delle 12 settimane) e pertanto anche questo obiettivo non è stato raggiunto. Gli autori ritengono che questo risultato sia in contrasto con altri risultati ottenuti dallo studio e lo attribuiscono ad un limite di non inferiorità eccessivamente ristretto. Il tempo alla prima risposta e la percentuale di remissioni alla seconda, quarta, ottava e dodicesima settimana sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento. Un numero significativamente superiore di pazienti del gruppo venlafaxina (74,5%) ha completato le 12 settimane di trattamento rispetto al gruppo duloxetina (64,8%;  $p=0,006$ ).

In uno studio, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico, 311 pazienti di età  $\geq 65$  anni sono stati trattati con duloxetina 60 mg/die o placebo per otto settimane [13]. Obiettivo primario dello studio era un punteggio cognitivo predefinito basato su 4 diversi test. Parametri secondari di efficacia erano la scala della depressione in geriatria, la Hamilton Depression Scale (HAM-D) e una scala analogico visiva (VAS) per la rilevazione del dolore. In questo studio, duloxetina ha significativamente migliorato la performance cognitiva rispetto a placebo ( $p<0,02$ ); anche le due scale relative ai sintomi depressivi sono risultate significativamente migliorate con duloxetina. Duloxetina ha inoltre significativamente migliorato la VAS relativamente al dolore alla schiena e al dolore nel corso della giornata (vedi dettagli in tabella). Le percentuali di sospensione del trattamento per eventi avversi sono risultate simili nei due gruppi (9,7% duloxetina vs 8,7% placebo).

Un recente studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di duloxetina nel trattamento di pazienti con dolore di grado moderato associato a depressione [14]. Si tratta di uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo che ha randomizzato un totale di 327 pazienti adulti a ricevere duloxetina 60 mg o placebo per 8 settimane. I risultati dello studio hanno dimostrato che duloxetina riduce in maniera significativa il dolore e migliora i sintomi della depressione, con variazioni significative dei punteggi della scala BDI-SF che misura l'intensità del dolore (-2.57 vs -1.64 rispettivamente per duloxetina e placebo,  $p<0.001$ ) e della scala MADRS che misura l'intensità dei sintomi della depressione (rispettivamente -16.69 vs -11.31,  $p<0.001$ ).

L'efficacia e la sicurezza del farmaco sul lungo periodo è stata valutata in uno studio in aperto che è l'estensione a lungo termine di un precedente studio pubblicato nel 2005. In questa fase di estensione hanno partecipato 177 pazienti i quali hanno assunto duloxetina in un dosaggio medio di 60 mg/die]. Sono stati raccolti i dati relativamente ai seguenti end-point: eventi avversi riportati spontaneamente dai pazienti, peso, segni vitali e la variazione del punteggio della scala HAMD. Il 40,7% dei pazienti entrati nella fase di estensione hanno completato lo studio, il periodo medio di partecipazione allo studio è stato di 305 giorni. Il 7% dei pz ha riportato un peggioramento delle condizioni cliniche che ha causato l'interruzione del trattamento. L'11,9% dei pz ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi, la maggior parte dei quali era già comparsa durante il trattamento in acuto.

### ***Dolore neuropatico***

L'efficacia di Duloxetina nel trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico è stata valutata principalmente in 3 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, di fase III, che hanno confrontato l'efficacia del farmaco vs placebo. Gli studi hanno arruolato pazienti adulti, non malati di depressione, con dolore dovuto a neuropatia periferica bilaterale causata da diabete mellito di tipo 1 o 2, iniziata dai piedi, con andamento



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

simmetrico, che si manifestava quotidianamente da almeno 6 mesi. La diagnosi era stata confermata da un punteggio di almeno 3 nel "Michigan Neuropathy Screening Instrument"; inoltre i pazienti dovevano presentare una media settimanale di almeno 4 nel punteggio medio del dolore delle 24 ore, che era registrato quotidianamente negli 11 punti della scala Likert, dove 0 significava nessun dolore e 10 il peggior dolore possibile. L'end point primario di tutti gli studi era la variazione dal baseline alla settimana 12 (o all'ultima visita) della media settimanale del punteggio medio del dolore delle 24 ore, raccolto quotidianamente negli 11 punti della scala Likert (una delle scale validate secondo le linee guida EMEA per la conduzione degli studi sul dolore neuropatico).

Gli end point secondari comprendevano: il punteggio del dolore più severo e del dolore medio riportato nella notte nella scala Likert; punteggio della scala PGI-Improvement registrato alle sett. 4, 8 e 12; punteggio della scala BPI registrato alla randomizzazione, alla sett 4, 8 e 12. La porzione riguardante la qualità sensoriale della Short Form del McGillian Questionnaire, i 17 punti della scala HAMD e l'allodinia dinamica registrata alla randomizzazione e alla settimana 12.

Il primo studio ha randomizzato 334 pazienti ad assumere: duloxetina 60 mg una volta al giorno, duloxetina 60 mg due volte al giorno o placebo, per un trattamento di 12 settimane. I risultati riguardanti il primo endpoint hanno dimostrato che duloxetina in entrambi i dosaggi ha apportato un miglioramento nel trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico, dimostrando una maggior efficacia vs placebo già dopo la prima settimana di trattamento. La differenza media tra duloxetina 60 e 120 mg e placebo è stata rispettivamente di 1,2 e 1,5 punti, differenza che però clinicamente non si ritiene rilevante, dal momento che per ritenersi tale dovrebbe essere almeno di due punti. In tutti gli endpoint secondari (eccetto per l'allodinia), duloxetina si è dimostrata superiore a placebo. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra le due formulazioni di duloxetina.

Nel secondo studio sono stati randomizzati 457 pazienti ad assumere: duloxetina 20 mg, duloxetina 60 mg una volta al giorno, duloxetina 60 mg due volte al giorno e placebo, per un trattamento di 12 settimane [10]. Le due formulazioni di duloxetina 60 mg e 120 mg hanno apportato un miglioramento statisticamente significativo vs placebo nel punteggio medio del dolore delle 24 ore già dalla prima settimana di trattamento e durante tutte le 12 settimane dello studio; non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nei bracci trattati con queste due formulazioni. Duloxetina 20 mg non ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa della severità del dolore vs placebo. Duloxetina nelle due formulazioni più alte si è dimostrata superiore a placebo anche in tutti gli end point secondari, inclusi quelli correlati alla salute.

Un ulteriore studio ha arruolato 348 pazienti, randomizzati a ricevere: duloxetina 60 mg una volta al giorno, duloxetina 60 mg due volte al giorno o placebo, per 12 settimane di trattamento. Anche in questo studio i pazienti trattati con duloxetina ad entrambi i dosaggi hanno riportato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio medio del dolore delle 24 ore (primo endpoint; vedi dettagli in tabella). Duloxetina si è dimostrata più efficace rispetto al placebo anche nella maggior parte degli endpoints secondari, ad eccezione dell'allodinia dinamica e del punteggio totale HAMD. Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento sperimentale.

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

Una revisione sistematica dei 3 studi principali riporta che duloxetina (tutti i dosaggio combinati) permette di raggiungere un sollievo del dolore di almeno il 50% nel 47% dei pazienti rispetto al 27% del placebo.

Bisogna sottolineare che mancano studi di confronto diretto vs trattamenti attivi e dati di efficacia a lungo termine.

### Tollerabilità

Effetti indesiderati: negli studi clinici, gli effetti indesiderati associati all'impiego della duloxetina con una incidenza 5% rispetto al placebo sono stati nausea, secchezza della bocca, insonnia, affaticamento, capogiri, sonnolenza, aumento della sudorazione, diminuzione dell'appetito. Complessivamente, quasi il 10% dei pazienti ha sospeso l'assunzione del farmaco per la comparsa di effetti indesiderati, in particolare nausea. Il 17,7% dei maschi trattati con duloxetina ha lamentato eventi avversi di natura sessuale (disfunzione erettile, ritardata eiaculazione, disturbi della eiaculazione, anorgasmia e diminuzione della libido). Sono stati riportati aumenti della pressione arteriosa e sintomi da sospensione quali capogiri, nausea, insonnia, cefalea e ansia in seguito alla interruzione brusca del trattamento con duloxetina. Vengono inoltre segnalati aumenti delle transaminasi epatiche e della creatina fosfochinasi.

Negli studi di confronto diretto, gli effetti indesiderati che hanno avuto una incidenza maggiore con l'uso della duloxetina sono stati secchezza della bocca, insonnia, sudorazione e anoressia, mentre con la fluoxetina sono stati più frequenti la cefalea e i disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea e stitichezza), mentre rispetto alla paroxetina, la duloxetina si è resa più frequentemente responsabile di insonnia, anoressia e stitichezza.

Negli USA, dove il farmaco è stato approvato come antidepressivo (SNRI) nel 2004, sono già pubblicate segnalazioni di effetti avversi epatici e cardiovascolari. L'FDA raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa dei trattati con duloxetina. È stato evidenziato aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica e diastolica e aumento dei livelli delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Nel trattamento della depressione maggiore, la maggior parte degli studi hanno avuto come confronto il placebo, anche se in alcuni studi paroxetina e fluoxetina sono servite da controlli attivi contro placebo. Nella maggior parte di questi studi sono state impiegate dosi superiori a quella approvata (60 mg/die) e i due SSRI sono stati inefficaci, sollevando dei dubbi sulla validità dei risultati.

I pochi studi disponibili di confronto con la venlafaxina (l'altro SNRI) e con gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI, escitalopram e paroxetina), sono tutti di non inferiorità. Alcuni di questi studi hanno limiti metodologici di trasferibilità, per essere stati condotti esclusivamente su pazienti di razza asiatica.

In particolar modo, nell'analisi di efficacia vs venlafaxina la duloxetina ha superato i limiti prefissati per la non inferiorità e pertanto la non inferiorità non è stata dimostrata.

Nel trattamento del dolore da neuropatia diabetica, la superiorità della duloxetina nei confronti del placebo, rilevata in tre studi di breve durata, per quanto statisticamente significativa, appare modesta sotto il profilo clinico e mancano studi comparativi con confronto attivo per l'indicazione oggetto di valutazione.

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

Le linee guida ed i report di HTA la pongono in seconda linea dopo gli antidepressivi triciclici, il pregabalin ed il gabapentin. L'utilizzo in prima linea è raccomandato solo in pazienti che presentino comorbidità significative o in coloro in cui il dolore interferisca significativamente con la qualità della vita.

Il costo del trattamento con duloxetina si attesta a quello di pregabalin e gabapentin ma risulta più di dieci volte superiore al costo del trattamento con amitriptilina e carbamazepina.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il farmaco non sembra apportare alcun miglioramento nel trattamento della depressione maggiore rispetto agli altri farmaci antidepressivi a disposizione.

I pazienti con depressione grave e gli anziani non sono stati sufficientemente rappresentati. Le affermazioni secondo cui la duloxetina sarebbe "più bilanciata nei suoi effetti sui recettori della serotonina e capace di alleviare i sintomi fisici dolorosi della depressione" non sono provate.

Nel trattamento del dolore da neuropatia diabetica, la superiorità della duloxetina nei confronti del placebo, rilevata in due studi di breve durata, per quanto statisticamente significativa, appare modesta sotto il profilo clinico e mancano studi di confronto con altri farmaci.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

#### Costo delle alternative (Dati 2009) per la Depressione Maggiore

Principio attivo	Dosaggio da scheda tecnica	Costo al pubblico al giorno
Venlafaxina	75-225 mg/die	€ 0,57 -2,27
<b>Duloxetina</b>	<b>60-120 mg/die</b>	<b>€ 1,91-3,83</b>
Paroxetina	20-50 mg/die	€ 0,40- 1,00
Fluoxetina	20-80 mg/die	€ 0,34 - 1,37
Sertralina	50-200 mg/die	€ 0,13 – 0,88
Mirtazapina	15-45 mg/die	€ 0,34 - 1,01
Citalopram	20-60 mg/die	€ 0,32 - 0,96
Trazodone	75-300 mg/die	€ 0,22 - 0,90
Escitalopram	10-20mg/die	€ 0,89 -1,76
Bupropione	150-300 mg/die in un'unica somministrazione	€ 1,08 - 1,30

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

### Costo delle alternative (Dati 2009) per il Dolore Neuropatico

Principio attivo	Dosaggio da scheda tecnica	Costo al pubblico al giorno
Duloxetina	60-120 mg/die	€ 1,91-3,83
Pregabalin	150-600 mg al giorno in due o tre somministrazioni	€ 2,00 - 5,00
Gabapentin	900-3600 mg al giorno in 3 o più somministrazioni	€ 1,26 – 4,14
Amitriptilina	10-200 mg/die	€ 0,03 - 0,41
Carbamazepina	200-12000 mg/die	€ 0,08 – 0,52

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**  
☒ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Dall'analisi della letteratura emerge che non ha una maggiore efficacia/attività rispetto ai farmaci utilizzati per le stesse indicazioni ma ha un costo notevolmente più elevato, la duloxetina è ancora coperta dal brevetto mentre la maggior parte degli antidepressivi hanno già perso il brevetto.

### 9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 2) Cymbalta European Public Assessment Report- Scientific Discussion.
- 3) Major depression in adult primary care. Institute for Clinical System Improvement (www.guideline.gov accesso del 28/01/2009)
- 4) Detke MJ et al. J Clin Psych 2002; 63: 308-15.
- 5) Detke MJ et al. J Psych Res 2002; 36: 383-90.
- 6) Goldstein DJ et al. J Clin Psychopharm 2004; 389-99.
- 7) Detke MJ et al. Eur Neuropsychopharmacology 2004; 14: 457-70.
- 8) Goldstein DJ et al. J Clin Psych 2002; 63:225-31.
- 9) Lee P. et al. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2007; 61: 295-307.
- 10) Nierenberg A.A. et al. Curr Med Res Opin 2007; (16): 401-416.
- 11) Pigott TA et al. Curr Med Res Opin 2007; Apr 27 (epub ahead of print).
- 12) Perahia D.G.S. et al. J Psych Res. 2008; 42:22-34.
- 13) Raskin J. et al. Am J Psychiatry 2007; 164:900-909.
- 14) S. Brecht et al, J Clin Psychiatry 2007; 68 (11):1707-1716.

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

- 15) D.L. Dunner et al, Depression and Anxiety 2008,25: E1-E8
- 16) Duloxetina. Informazione sui farmaci 2006; 6:45.
- 17) Hudson JI et al. Hum Psychopharmacol 2005; 20:327-41
- 18) Dear Doctor Letter (october 5, 2005) [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 17/07/2007)
- 19) Raskin J MD et al. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:32-38.
- 20) <http://www.agenziafarmaco.it> (accesso del 28/01/2009)
- 21) <http://www.has-sante.fr> (accesso del 28/01/2009)
- 22) <http://www.scottishmedicine.org.uk> (accesso del 28/01/2009)
- 23) Wade A.G. et al, Pharmacoeconomics 2008; 26(11): 969-981.
- 24) M. van Baardewijk et al, Curr Med Res Opin 2005;21:1271-1279.
- 25) 2) A. Sultan et al BMC Neurology 2008, 8:29.
- 26) 3) Goldstein D.J. Pain 2005; 116:109-118.
- 27) 4) Emea, Scientific Discussion: Cymbalta (EMA/H/C/572/II/03)
- 28) 5) Eliot Cole et al. Pain Medicine 2007, 8(S2): 28-32
- 29) 6) Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, Eur J Neurol 2006; 13 (11):1153-638
- 30) 7) <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso 20/01/2009)
- 31) 8) <http://has-sante.fr> (accesso 20/01/2009)
- 32) 9) Wernicke J.F. et al Neurology 2006;67: 1411-1420.
- 33) 10) Goldstein D. J. et al. Pain 2005; 116: 109-118