

Boletín del Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén

Abril de 2012. Gabapentin: Historia de un engaño

El uso “off-label” de los medicamentos y los escritores fantasma ¿Cuál es el rol del Gabapentin en el dolor neuropático?

**Una oportunidad para conocer las estrategias de un laboratorio farmacéutico
y el comportamiento ético de los profesionales de la salud**

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén: comitedemedicamentosnqn@neuquen.gov.ar

Santiago Hasdeu: hasdeusanti@gmail.com

Conflictos de Interés: Los miembros del Comité Provincial de Medicamentos, autores del presente boletín, declaran no poseer conflictos de interés.

Historia de un engaño

El Gabapentin fue originalmente aprobado por la FDA en el año 1994 para tratamiento en combinación con otras drogas en pacientes con epilepsias refractarias. Pero había un problema: En palabras de Laporte: "La epilepsia es un mercado limitado. La prevalencia de la enfermedad es relativamente baja y muchos pacientes ya están bien controlados con el tratamiento que toman. Además, el mercado mundial es como máximo de 2.000 millones de personas, que son las que tienen capacidad adquisitiva para pagar un antiepiléptico a precio de medicamento protegido por patente. Por estos motivos, las compañías que han desarrollado un nuevo fármaco antiepiléptico buscan ampliar su mercado con nuevas indicaciones. El caso de la promoción de gabapentin para indicaciones no autorizadas, para el que ha pagado una multa de más de 400 millones de dólares en los Estados Unidos, es un ejemplo." (ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA. Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch. Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, HU Vall d'Hebron, Barcelona. Disponible en <http://www.icf.uab.es/es/pdf/publicacions/UPDATE2009es.pdf>). El uso de esta droga para otras indicaciones no aprobadas en ese momento, como el dolor neuropático, la fibromialgia, trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar, la ansiedad y la depresión era tentador, ya que representaba un mercado mucho más amplio donde colocar el producto y obtener grandes volúmenes de venta. El problema es que no había evidencia científica que avalara su efectividad y seguridad para esas indicaciones. En un juicio entablado contra el laboratorio productor del Gabapentin se alegó y se demostró que aún sabiendo esto, la farmacéutica decidió realizar una campaña diseñada para promover el uso de Gabapentin para varias de las indicaciones no aprobadas.

(Marcia Angell. The Truth About Drug Companies. Random House, New York 2005. Public Citizen. Comments on First Amendment Issues. Re: Docket No. [02N-0209] Food and Drug Administration's Request for Comment on First Amendment Issues. GABAPENTIN. September 13, 2002. Melody Petersen. "Court Papers Suggest Scale of Drug's Use," New York Times, May 30, 2003,C1. Steinman MA, Bero LA, Chren MM,

Landefeld CS . Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents . Ann Intern Med 2006 ; 145 : 284-93 .)

¿Qué es el uso “off-label” de los medicamentos?

Se denomina uso “off-label” a la utilización de un medicamento para indicaciones para las cuales el mismo no ha sido aprobado. (Stafford R et al. Regulating off- label Drug use- Rethinking the role of the FDA. NEJM 2008;358: 1427-1429). Se estima que el uso de medicamentos por fuera de sus indicaciones formales asciende al 20%, incluso más en algunos casos (Radley D. Off-label prescribing Among Office-Based Physicians. ArchInt Medicine 2006;166:1021-1026). Un estudio realizado en 1997 por la sociedad americana del cáncer encontró que el 60% de los médicos encuestados habían realizado prescripciones off-label (Why is off-label use of drugs so common in cancer treatment? National Cancer Institute. [http:// Cancer.gov/clinicaltrials/learning/approval-process-for-cancer-drugs/Allpages#Anchor-Wh-36735](http://Cancer.gov/clinicaltrials/learning/approval-process-for-cancer-drugs/Allpages#Anchor-Wh-36735)). En el caso de los antiepilépticos (como fue originalmente el Gabapentin), se calcula que en Estados Unidos un 74% de las prescripciones son para indicaciones no autorizadas (Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008;358:1427-29).

La utilización de medicamentos off-label es muchas veces alentada por la industria farmacéutica para ampliar la demanda e incrementar sus ventas, como veremos que ocurrió con el Gabapentin. Los documentos de la corte muestran que el laboratorio productor realizó los cálculos económicos y encontró que le salía mucho más costoso llevar adelante los estudios científicos necesarios para saber si el Gabapentin era realmente efectivo y seguro para estas indicaciones, por lo que se decidió por una alternativa más barata y mucho más rápida: Promover el uso “off label” del Gabapentin. Tiempo y dinero van de la mano, especialmente para los nuevos fármacos que son protegidos por patentes en sus primeros años. En el caso del Gabapentin la patente iba a expirar en el año 1998 (finalmente expiró en el año 2000).

(Marcia Angell. The Truth About Drug Companies. Random House, New York 2005.

Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS . Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents . Ann Intern Med 2006 ; 145 : 284-93 .)

La estrategia

El juicio demostró que en Estados Unidos el laboratorio llevó a cabo una “estrategia de publicaciones” que permitiría promover la distribución masiva de publicaciones supuestamente escritas por investigadores independientes que avalarían al Gabapentin para las indicaciones “off-label”.

Esta estrategia requería que una cantidad enorme de médicos realizara el trabajo que habitualmente llevan a cabo los empleados del laboratorio dedicados a publicidad y marketing. Entonces realizaron decenas de miles de pagos de dinero a médicos que luego de recibir el mensaje, recomendarían la prescripción del gabapentin para estas indicaciones no estudiadas ni

aprobadas por la agencia reguladora FDA. Debe aclararse que esto se llevó adelante pese a ser claramente violatorio de regulaciones federales de ese país. Una de las formas de hacerlo fue a través de la organización de “encuentros de consultores”. Así invitaron a médicos a cenas o conferencias donde se les pagaba para que dieran presentaciones apoyando el uso del Gabapentin para estas indicaciones “off-label”. Las presentaciones eran hechas por empleados del laboratorio, y se encargaban de darle espacios importantes para que los médicos leyeran estas presentaciones en las conferencias organizadas. En algunos casos los oradores firmaban acuerdos de consultoría, pero no siempre fue así. Los empleados del laboratorio productor se encargaban de que en todas las presentaciones hubiera preguntas sobre el uso del Gabapentin para las indicaciones “off-label” promocionadas y que este fuera un tema central en las exposiciones.

En forma paralela, el laboratorio llevó un monitoreo del número de prescripciones de los médicos, utilizando datos del mercado comprados a terceros, para verificar el aumento en el número de prescripciones de Gabapentin para las indicaciones no autorizadas.

Otra estrategia documentada en el juicio contra la Farmacéutica fue la utilización de los seminarios de educación médica continua. Esto se utilizó debido a que en los seminarios independientes podría permitirse como excepción que los médicos aprendan sobre usos “off-label” de las drogas. Sin embargo estos seminarios no eran independientes, ya que eran financiados directa o indirectamente por el laboratorio productor del Gabapentin, además de que las presentaciones eran realizadas por sus empleados, con un control absoluto de los contenidos presentados.

El laboratorio productor de Gabapentin también realizó pagos a través de becas, para premiar a quienes apoyaban esta campaña. Los directivos de ventas de las compañías identificaron a médicos que consideraron actores clave para la prescripción activa del medicamento y los invitaron a obtener becas de formación médica de parte de la compañía. Se difundió el mensaje de que las actividades de abogacía a favor del gabapentin podrían generar ganancias de importantes sumas de dinero.

Otro método mediante el cual se les pagó a los médicos fue a través de honorarios por permitir el uso de sus nombres como presuntos autores de artículos en publicaciones de neurología y de psiquiatría. Estos artículos fueron escritos por técnicos contratados por el laboratorio, y se utilizó esta estrategia conocida como “de los escritores fantasmas” para evitar sospechas sobre los conflictos de interés de los autores. Para una descripción más detallada sobre escritores fantasmas, ver el artículo de Lacasse en:

July 19, 2010. The Chronicle of Higher Education Ghostwriting and Academic Medicine

<http://chronicle.com/article/GhostwritingAcademic/123613/>. Jonathan Leo and Jeffrey Lacasse

y <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may2011/etica-y-derecho-escritores/>.

En 1996 la Farmacéutica pagó por al menos 20 de éstos artículos científicos, la mayoría de los cuales trataban sobre las indicaciones “off-label” del Gabapentin. Los autores recibieron honorarios por \$1,000.00 por permitir el uso de sus nombres como falsos autores de estos artículos, donde incluso comentaban casos de pacientes suyos tratados con Gabapentin, constatándose que esto ya estaba escrito por los empleados del laboratorio aún antes de que aceptaran poner su firma. Por otro lado se planificó la supresión de los estudios con resultados desfavorables para el Gabapentin. Como consecuencia del mencionado juicio, se descubrieron una serie de estudios no publicados que mostraban que el medicamento no era tan efectivo como parecía.

Gabapentina for pain. New evidence from hidden data. Therapeutics Letter. 75 2010;9. July-December.

En base a estos nuevos datos se pudo comprobar que la eficacia del Gabapentin era un 15% menor de lo que se estimaba, al mismo tiempo que aumentaba el número de efectos adversos hasta alcanzar un NNH (número necesario para dañar -harm-) de ocho.

Los documentos de la corte muestran que el laboratorio productor de Gabapentin realizó pagos a voceros médicos que participaron de teleconferencias, cenas de trabajo, reuniones de consultores, seminarios médicos y otros tipos de eventos.

En estos eventos los voceros recibían pagos que iban desde \$250 a \$3,000 por repetir charlas a favor de los usos “off-label” del Gabapentin. De ésta forma, algunos de los médicos llegaron a recibir decenas de miles de dólares por año. Los más entusiastas eran contratados frecuentemente para los eventos, pese a que en los papeles, se trataba de seminarios independientes, donde debía brindarse información objetiva para la formación médica.

Prescripciones de Gabapentin por categoría diagnóstica:

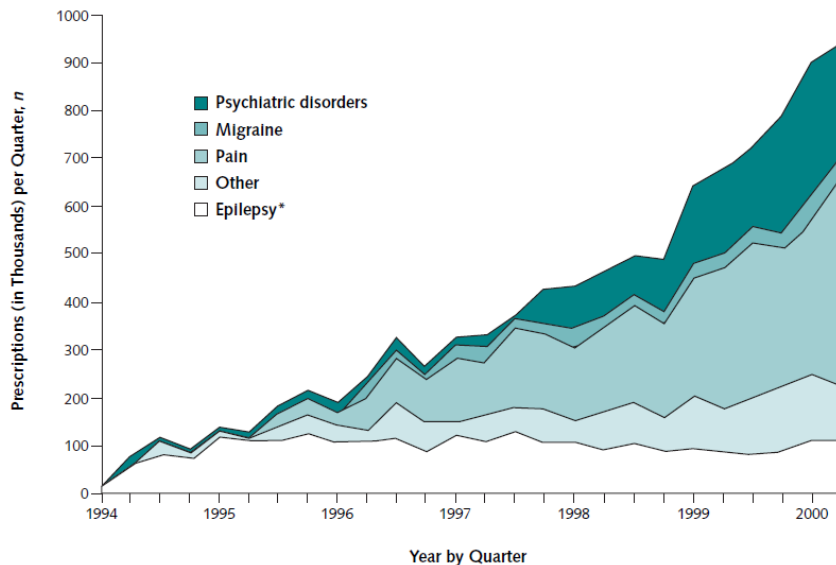


Gráfico tomado de Michael A. Steinman, MD; Lisa A. Bero, PhD; Mary-Margaret Chren, MD; and C. Seth Landefeld, MD. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. 15 August 2006 Annals of Internal Medicine Volume 145 Number 4

Nota: durante el período descrito el único diagnóstico para el cual se encontraba aprobado en Estados Unidos por la FDA el Gabapentin era la Epilepsia.

La industria, las publicaciones médicas y la ética médica:

Los datos surgidos en el juicio permiten derribar mitos importantes sobre la relación entre los profesionales de la salud y la industria farmacéutica:

El primero, y tal vez el más importante para la salud y la seguridad de los pacientes, es la creencia de que los médicos no son engañados ni influenciados por promociones, regalos o cenas pagadas por la industria. La evidencia presentada en el juicio mostró en forma contundente que esos esquemas funcionan en forma efectiva, burlando los procesos por los cuáles debe utilizarse evidencia científica sólida para definir las indicaciones de los medicamentos, que en última instancia sirven para proteger a la población.

El segundo mito derribado es el que muestra a las publicaciones médicas como un vehículo sacrosanto para el intercambio científico. Hay que decir, en defensa de todos los médicos que intentan hacer lo mejor por sus pacientes, y procuran mantenerse actualizados, que no hay forma en que ellos sepan si un estudio publicado es parte de una estrategia promocional orquestada por la industria, o realmente se trata de ciencia.

Numerosas ONG's y referentes independientes consideran que hay evidencias indirectas y circunstanciales de los últimos años que permiten sospechar que el caso de Gabapentin no sería un caso aislado relacionado con el laboratorio productor, sino parte integral de las prácticas de marketing de la industria farmacéutica en general.

Public Citizen. Comments on First Amendment Issues. Re: Docket No. [02N-0209] Food and Drug Administration's Request for Comment on First Amendment Issues. GABAPENTIN. September 13, 2002

Marcia Angell. The Truth About Drug Companies. Random House, New York 2005.

Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS . Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents . Ann Intern Med 2006 ; 145 : 284-93 .

El caso de Gabapentin representa el caso mejor documentado de promoción del uso "off-label" que haya llegado a conocimiento público. En la siguiente sección sobre el rol actual del Gabapentin para el tratamiento del dolor neuropático describimos como alguna de estas mismas estrategias fueron también aplicadas y demostradas para otros nuevos fármacos como la pregabalina.

CONCLUSIONES

Hace más de cuarenta años el Congreso de Estados Unidos decidió limitar la promoción de los medicamentos a aquellas indicaciones aprobadas por su agencia regulatoria, la FDA. Esto fue para proteger del daño físico y económico provocado por medicamentos promocionados que no habían alcanzado los estándares de seguridad y efectividad. Años después se puede ver claramente que no hay sistemas adecuados para proteger a los pacientes de estas estrategias de la industria farmacéutica. Si eso ocurre en países desarrollados, pensemos que podemos esperar para países en desarrollo como el nuestro, muy permeables a estas estrategias. Basta para muestra, observar que habiendo pasado más de 20 años del juicio donde se condenó al laboratorio productor de Gabapentin, en nuestros hospitales se acumulan muestras médicas entregadas por los agentes de propaganda de los laboratorios, y nuestro comité de medicamentos recibe pedidos de éste fármaco como primera línea para tratamiento del dolor neuropático, entre otras indicaciones.

El grado en el cual los laboratorios farmacéuticos controlan el flujo de información es escalofriante, incluyendo su capacidad de manipular la literatura médica. Queda claro que ni las fuerzas del mercado, ni la expertez médica pueden asegurar que la población quede protegida de la prescripción de drogas que no han demostrado ser efectivas ni seguras.

Las agencias estatales de regulación tienen el deber de proteger a la población de los intereses comerciales de la industria farmacéutica. Mientras tanto a los profesionales nos cabe la responsabilidad y la obligación de dudar y mantener una mirada crítica ante las “novedades” promocionadas por la industria.

¿Cuál es hoy el rol del Gabapentin?

Años después de lo ocurrido, y luego de que el laboratorio productor perdiera el juicio contra el estado de Massachussets por millones de dólares, donde se desclasificaron documentos internos de la industria que demostraron su proceder, uno puede preguntarse... que evidencias hay hoy en día sobre el rol del Gabapentin, su efectividad y seguridad para el tratamiento del dolor neuropático? Es cierto que luego de leer esos documentos desclasificados, uno puede perder la confianza en la literatura médica publicada. Aún así realizamos este breve informe sobre Gabapentin para dolor neuropático, que es una de las principales indicaciones para la que llegan pedidos de Gabapentin al Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén.

Gabapentin y dolor neuropático

Diversos investigadores del comité provincial de medicamentos realizaron en forma independiente una búsqueda de información en medline y pubmed, Cochrane, Lilacs, Embase y en buscadores como Tripdatabase, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, boletines independientes de medicamentos, registros de ensayos clínicos y otros sitios. Se realizó una puesta en común y una síntesis de los resultados encontrados:

Eficacia del Gabapentin para el dolor neuropático:

¿Qué buscar? El gold-standard de la evidencia científica para establecer la eficacia de un medicamento es el estudio controlado y randomizado, comparado con la mejor droga patrón para esa indicación. Cuando existen pocos estudios de éste tipo, o éstos poseen un bajo número de participantes, puede aumentarse el poder estadístico mediante la realización de un meta-análisis de los resultados de los estudios controlados.

¿Cuál es la droga patrón o gold-standard? En el caso del dolor neuropático los antidepresivos Tricíclicos son considerados uno de los grupos farmacológicos con mayor experiencia, y con evidencias demostradas de eficacia, por lo que parece razonable considerarlos la droga patrón contra la cuál comparar el Gabapentin.

La pregunta de investigación de eficacia fue la siguiente:

¿En pacientes con dolor neuropático, el Gabapentin es más efectivo en términos de reducción del dolor comparado con los Antidepresivos Tricíclicos?

Población: Pacientes con dolor neuropático

Intervención: Gabapentin

Comparador: Antidepresivos Tricíclicos

Outcome o punto final: Reducción del dolor

Estudios controlados y randomizados:

Estudios Directos:

Se encontraron tres pequeños estudios que compararon cabeza a cabeza a estos dos fármacos. Dos de ellos fueron realizados en pacientes con neuropatía periférica diabética y el tercer estudio fue en pacientes con neuralgia post-herpética. El Gabapentin se utilizó en dosis de 900 a 1800 mg/día en uno de ellos, 2700 mg/día en otro y hasta 2400 mg/día en el tercer estudio. El Antidepresivo Tricíclico utilizado en cada estudio fue Nortriptilina 75 mg/día, Amitriptilina 25-75 mg/día y Amitriptilina promedio 53 mg/día (máximo 90 mg/día).

El punto final (outcome) en común que tuvieron los tres estudios fue mejoría de $\geq 50\%$ en el dolor, o al menos alivio moderado del dolor.

La calidad metodológica de estos tres estudios se describe en la siguiente tabla y se comenta más abajo en el apartado de Meta-análisis:

	Chandra K, et al	Dalocchio C, et al	Morello CM, et al
Método de randomización	S	NR	NR
Allocation concealment	S	NR	NR
Enmascaramiento de los pacientes	S	N	S
Enmascaramiento de los que evalúan los puntos finales	S	N	N
Análisis por intención de tratamiento	N	S	N
Número de pacientes	70	25	42

NR=no reportado; N=no; S=si; NC=no claro; max=máximo

Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial—the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics*. 2006;44:358–63.

Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:280–85.

Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of Gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Internal Med*. 1999;159:1931–37.

Sólo los estudios de Morello y col. Y Chandra y col. presentaron algún tipo de randomización, mientras que el estudio de Dallochi y col. fue un estudio abierto. Los tres estudios tuvieron poco poder para detectar diferencias significativas entre los fármacos.

Estudios Indirectos:

Como los Antidepresivos Tricíclicos son mucho más antiguos que el Gabapentin, es razonable que los trabajos de eficacia publicados (hace muchos años) hayan sido comparando Tricíclicos contra placebo.

Cuando años después aparece el Gabapentin, era esperable que se realizaran y publicaran estudios comparados contra la mejor droga patrón, para conocer si la novedad realmente aportaba algo útil. Sin embargo, lo que se han publicado son numerosos estudios de Gabapentin vs Placebo. En ellos Gabapentin parece ser algo mejor que el placebo, pero hasta ahí nomás, y no siempre! Dentro de la estrategia de marketing, se ocultaron estudios donde el Gabapentin no superaba al placebo, como por ejemplo el estudio de Backonja y Glanzman. En ese estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado, con 325 pacientes con neuropatía diabética dolorosa aún la dosis más alta de Gabapentin (2400 mg/día) no logró demostrar una mejor respuesta analgésica para Gabapentin (30%) que para placebo (25%, $P > 0.05$). Como los resultados no eran convenientes para el laboratorio, el estudio nunca fue publicado.

Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003;251:81–104.

Los estudios que comparan Gabapentin con placebo, y aquellos que comparan Antidepresivos Tricíclicos con placebo, son analizados a continuación en la sección de meta-análisis.

Meta-análisis:

Dado que los únicos estudios que compararon cabeza a cabeza ambos fármacos tenían un bajo número de pacientes, parece razonable la realización de un meta-análisis combinándolos, cuando esto es posible, y obteniendo una medida sumaria de eficacia.

Fueron publicados diversos meta-análisis sobre este tema:

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289–305.

Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ.* 2007;335:87.

Roger Chou, Susan Carson, Benjamin K., S. Chan. Gabapentin Versus Tricyclic Antidepressants for Diabetic Neuropathy and Post-Herpetic Neuralgia: Discrepancies Between Direct and Indirect Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 24(2):178–88

Los meta-análisis de Finnerup et al y el de Wong et al encontraron que los Antidepresivos Tricíclicos son más eficaces que el Gabapentin para reducir el dolor. Estos se basaron en estudios de comparación indirecta. Es decir tomaron los estudios que comparaban Gabapentin versus

placebo, lograron una medida sumaria de efectividad, y luego la compararon con la medida sumaria del conjunto de estudios que comparaban Antidepresivos Tricíclicos con placebo.

Encontraron que para alivio del dolor neuropático los antidepresivos Tricíclicos son mejores que placebo con un RR 5,27 (IC95% 3,05-9,11). Por otro lado el Gabapentin fue superior al placebo con un RR 2,18 (IC95% 1,78-2,67). Aquí se observa que para el alivio del dolor tanto el riesgo relativo como los límites del intervalo de confianza son mejores para los Tricíclicos que para el Gabapentin (y no se tocan los límites del intervalo de confianza).

El meta-análisis de Chou y colaboradores realizó el mismo tipo de análisis indirecto arribando a resultados similares, pero evaluó también la comparación directa en los tres estudios cabeza a cabeza entre Gabapentin y Tricíclicos. En la comparación indirecta no se encontraron diferencias entre Gabapentin y Tricíclicos (RR para lograr la reducción del 50% del dolor 0,99 IC95% 0,76-1,29), como en los otros dos meta-análisis. Sin embargo cuando Chou y colaboradores realizan un meta-análisis directo de los estudios donde se comparan cabeza a cabeza los Tricíclicos con el Gabapentin cometen un error llamativo: Incluyen un estudio abierto (Dallochio y col.) que no tuvo ningún intento de enmascaramiento. Como es bien sabido, los estudios abiertos no deben incluirse en un meta-análisis serio: Cuando todos los pacientes, médicos tratantes e investigadores conocen la intervención que están recibiendo, y especialmente ante puntos finales subjetivos como es el alivio del dolor, los estudios se vuelven muy susceptibles de sesgos que invaliden los resultados.

Boutron I, Estellat C, Guittet L, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatment: a systematic review. PLoS Med. 2006;3:1931–9.

Chow SC, Liu JP. Randomization and blinding. In Design and Analysis of Clinical Trials. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2004.

En caso de perdonar el (imperdonable) error metodológico del meta-análisis de Chou y col. aún así llega a la conclusión que Gabapentin es similar a Tricíclicos. Sin embargo diversos autores sugieren que este análisis y su conclusión son incorrectos, y que los Tricíclicos son superiores que el Gabapentin ante la evidencia científica de calidad disponible.

Alec B. O'Connor. Gabapentin Versus Tricyclics for Neuropathic Pain. J Gen Intern Med 24(6):780–1

Seguridad:

El meta-análisis de los estudios publicados mostró que no hubo diferencias entre Gabapentin y Antidepresivos Tricíclicos en abandono de tratamientos, mientras que el riesgo de sedación/somnolencia fue mayor con Gabapentin (RR 2,61 IC95% 1,48-4,62) así como el riesgo de mareos (RR 3,16 IC 95% 1,43-6,99). Esto demuestra que al realizar tratamiento enmascarados (ciego) se derriba el mito de la gran intolerancia de los Tricíclicos vs la excelente adherencia al Gabapentin.

Costos:

Siguiendo las recomendaciones de la OMS, cuando nuestro Comité Provincial de Medicamentos selecciona las drogas que deben proveerse a la población en forma gratuita se evalúan progresivamente las evidencias científicas sobre la eficacia, la calidad, la seguridad. Recién cuando se encuentra que no hay diferencias entre la nueva droga solicitada, y la mejor droga patrón disponible en esos aspectos, se evalúa el aspecto económico. En el caso del Gabapentin para dolor neuropático, ya se vio más arriba la evidencia encontrada sobre menor eficacia y similar seguridad que los Antidepresivos Tricíclicos. Con eso podría darse por terminado el análisis, pero aún así realizamos una breve evaluación económica. La comparación entre Gabapentin y Amitriptilina arroja los siguientes resultados:

Un tratamiento del dolor con 2000 mg/día de Gabapentin cuesta 10 veces más que un tratamiento con amitriptilina 50 mg/día.

El cálculo de costos se realiza tomando las dosis promedio en base a los estudios publicados y los costos unitarios tomados del precio de lista consultado en <http://ar.kairosweb.com/laboratorios> al 21 de abril 2012. Para la comparación se seleccionó el único laboratorio que comercializa ambos fármacos tomándose sus precios publicados en la mencionada página.

¿Conclusiones sobre el rol actual del Gabapentin?

Comparado con Antidepresivos Tricíclicos, en pacientes con dolor neuropático el Gabapentin:

- Es menos eficaz
- Presenta similar tasa de efectos adversos y tolerancia
- Cuesta 10 veces más caro.

Otros fármacos para el dolor neuropático:

No es el objetivo de éste boletín ahondar en todos los fármacos para el dolor neuropático, pero se presentan a continuación algunas observaciones que consideramos interesantes:

- Pregabalina:

Este nuevo y costoso fármaco fue comparado contra placebo en algunos estudios. Resulta llamativo que no se publiquen estudios comparándolo con la droga patrón que son los antidepresivos Tricíclicos. ¿Porqué será? Un reporte de EMA nos da una pista: El trial DPN-040 que estudiaba la pregabalina para dolor neuropático muestra otro ejemplo de ocultamiento de información. En este estudio se comparaba pregabalina 600 mg con placebo. El estudio incluía una tercer rama que era amitriptilina 75 mg. Este estudio no se publicó porque los resultados mostraban que la amitriptilina era estadísticamente superior al placebo en la reducción del dolor, mientras que la pregabalina no lo lograba. Nunca se pudo acceder a los resultados de la comparación entre Pregabalina y Tricíclicos, y sospechamos porqué. Además el porcentaje de pacientes que abandonaban el tratamiento era 28% y 26% en los grupos con pregabalina y amitriptilina respectivamente, lo que derriba el mito de la mejor tolerancia y menos efectos adversos de los nuevos fármacos.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyrica®. DCI: pregabalina. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf (accessed 9/02/2011)

FDA Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for: application number 21-446 medical review(s). (Accessed February 11, 2009 at http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/021446_Lyrica%20Capsules_medr.PDF.)

- Carbamazepina:

Para un tipo de dolor neuropático conocido como neurálgia del trigémino, algunos estudios avalan la indicación de la carbamazepina como el medicamento con mayor evidencia de eficacia para el tratamiento farmacológico de ésta afección. La eficacia disminuye con los años y pueden requerirse intervenciones neuroquirúrgicas en algunos casos.

Attal N, Gruccu G, Baron R, Haanpää M et al. EFNS. Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123.

¿Que opinan agencias reconocidas e independientes de evaluación de Medicamentos sobre el Gabapentin, los Antidepresivos Tricíclicos y otros fármacos para el dolor neuropático?

- La agencia Canadiense de evaluación CADTH realizó una revisión titulada Global Review (tricyclic antidepressants, SNRIs, gabapentin and pregabalin) donde los Tricíclicos obtuvieron los mejores resultados en términos de eficacia (NNT =3-6) mientras que los inhibidores no selectivos de recaptación de la serotonina (como Duloxetina) fueron los menos eficaces. Luego agregaron la perspectiva económica de Canadá y concluyeron que la primera línea para el dolor neuropático deberían ser los antidepresivos Tricíclicos.
- La DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN OF NAVARRE, de España en su publicación titulada Neuropathic pain and treatment. Many questions still hang in the air (M^a MAR MALÓN MUSGO, JAVIER GORRICHÓ MENDÍVIL, MARÍA OTANO MARTÍNEZ. VOL 19, No 1 JANUARY-FEBRUARY 2011) hace un análisis profundo del tema y concluye recomendando como tratamiento de primera línea a los Antidepresivos Tricíclicos tanto para el dolor neuropático en diabetes como en la neuralgia post-herpética. Recomienda a la Pregabalina como una droga de segunda línea sólo ante la falta de respuesta con los Tricíclicos.
- La agencia NICE del Reino Unido publicó una guía sobre dolor neuropático. Allí recomienda como tratamientos de primera línea a los Antidepresivos Tricíclicos, la Pregabalina y la duloxetina. Esa guía recibió diversas críticas, por ejemplo porque en las consideraciones sobre los costos, sólo tomó a la amitriptilina en altas dosis, por lo que se encuentra en elaboración una nueva versión aún no publicada. (Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. www.nice.org.uk/guidance/CG96)
- La Guía de la agencia evaluadora de Catalunya (Oriol Solà-Morales. Revisió de l'eficàcia dels diferents tractaments farmacològics del dolor neuropàtic. CT05/2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.) recomienda como primera línea para el tratamiento del dolor neuropático a los antidepresivos Tricíclicos.

Conclusiones sobre el rol del Gabapentin para dolor neuropático:

La evidencia científica disponible permite recomendar la no incorporación del Gabapentin en el Formulario Terapéutico Provincial de Neuquén. Esto es debido a que presenta una eficacia inferior a los antidepresivos Tricíclicos, con similar perfil de seguridad y a un costo muy superior.

Se recomienda evaluar puntualmente los casos de solicitud por excepción, contemplando aquellos donde han fracasado o ha aparecido intolerancia demostrada a dosis máximas de los medicamentos disponibles en nuestro formulario.

Bibliografía:

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [NICE Clinical guideline 96]. London (United Kingdom): NICE; 2010.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Pregabalin 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg and 300mg capsules (Lyrica). Edinburgh (United Kingdom): NHS; 2009.

Iskedjian M, Einarson TR, Walker JH, Jovey R, Moulin D. Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain. Ottawa, ON (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Technology overview number 49.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Pregabalin Resubmission (Lyrica - Pfizer Canada Inc) Indication: Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. A: CEDAC Meeting. Ottawa (Canada); 2009.

M^a MAR MALÓN MUSGO, JAVIER GORRICO MENDÍVIL, MARÍA OTANO MARTÍNEZ. DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN OF NAVARRE. Neuropathic pain and treatment. Many questions still hang in the air. VOL 19, No 1 JANUARY-FEBRUARY 2011

Oriol Solà-Morales. Revisió de l'eficàcia dels diferents tractaments farmacològics del dolor neuropàtic. CT05/2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyrica®. DCI: pregabalina. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf (accessed 9/02/2011)

FDA Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for: application number 21-446 medical review(s). (Accessed February 11, 2009 at http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/021446_Lyrica%20Capsules_medr.PDF.)

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.

Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ*. 2007;335:87.

Roger Chou, Susan Carson, Benjamin K., S. Chan. Gabapentin Versus Tricyclic Antidepressants for Diabetic Neuropathy and Post-Herpetic Neuralgia: Discrepancies Between Direct and Indirect Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 24(2):178-88

Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial—the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics*. 2006;44:358–63.

Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:280–85.

Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of Gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Internal Med*. 1999;159:1931–37.

Attal N, Gruccu G, Baron R, Haanpää M et al. EFNS. Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.

Boutron I, Estellat C, Guittet L, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatment: a systematic review. *PLoS Med*. 2006;3:1931–9.

Chow SC, Liu JP. Randomization and blinding. In *Design and Analysis of Clinical Trials*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2004.

Public Citizen. Comments on First Amendment Issues. Re: Docket No. [02N-0209] Food and Drug Administration's Request for Comment on First Amendment Issues. GABAPENTIN. September 13, 2002

Marcia Angell. *The Truth About Drug Companies*. Random House, New York 2005.

Gabapentina for pain. New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter*. 75 2010;9. July-December.

Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS . Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents . *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 284-93 .

Stafford R et al. Regulating off-label Drug use- Rethinking the role of the FDA. *NEJM* 2008;358: 1427-1429. Radley D. Off-label prescribing Among Office-Based Physicians. *ArchInt Medicine* 2006;166:1021-1026.

Why is off-label use of drugs so common in cancer treatment? National Cancer Institute. <http://Cancer.gov/clinicaltrials/learning/approval-process-for-cancer-drugs/Allpages#Anchor-Wh-36735>.

Melody Petersen. "Court Papers Suggest Scale of Drug's Use," *New York Times*, May 30, 2003,C1.

Jonathan Leo and Jeffrey Lacasse. Ghostwriting in Academic Medicine disponible en <http://chronicle.com/article/GhostwritingAcademic/123613/>.

Etica y derecho-escriitores fantasma disponible en <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may2011/etica-y-derecho-escriitores/>.