

Istruttoria concernente la richiesta d'inserimento in PTR di: **Tapentadolo RP (Palexia)**

Meccanismo d'azione e indicazioni

Il tapentadolo è un analgesico centrale caratterizzato da un duplice meccanismo d'azione: agonismo sui recettori μ per gli oppioidi e inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il meccanismo d'azione è lo stesso proposto per il tramadolo.

E' indicato nel trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

Letteratura

Il tapentadolo a rilascio prolungato (RP) (Palexia) ha ottenuto l'AIC tramite procedura di mutuo riconoscimento. La letteratura proposta per tale procedura è costituita da: 1) uno studio randomizzato controllato in doppio cieco verso placebo nel dolore della neuropatia diabetica (1). 2) due studi (uno sul dolore da artrosi del ginocchio ed uno sul dolore lombare) randomizzati controllati , in doppio cieco, verso placebo e oxicodone a cessione controllata (CC)(2-3) . 3) una analisi dei dati aggregati provenienti dai due studi precedenti e da uno non pubblicato(4).

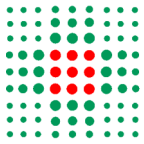
Altra letteratura è costituita da uno studio randomizzato in aperto verso oxicodone CC per la valutazione della sicurezza e tollerabilità nel lungo termine (5).

Non sono disponibili dati sul trattamento del dolore neoplastico; due studi registrati nel 2009 (6,7) non sono stati pubblicati.

Efficacia.

Dolore nella neuropatia diabetica.

Lo studio pubblicato (1) presenta alcuni aspetti metodologici che è bene considerare nell'analisi dell'efficacia. Infatti, i pazienti sono stati arruolati nella fase in doppio cieco dopo un periodo di trattamento in aperto con solo tapentadolo RP e sono stati randomizzati solo quelli che avevano presentato un miglioramento di almeno 1 punto nella scala a 11 punti dell'autovalutazione del dolore (0=nessun dolore 10=massimo dolore possibile). In questo modo sono stati avviati al confronto con placebo solo i responders. Inoltre, con questo disegno, è probabile che il mascheramento al trattamento sia venuto meno perché i pazienti potevano riconoscere il tapentadolo RP dal placebo sia per gli effetti collaterali sia per gli effetti della sospensione del tapentadolo RP stesso.



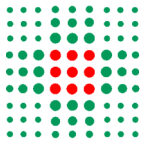
E' interessante osservare che l'efficacia del tapentadolo RP rispetto al placebo si può riassumere così: la differenza nell'intensità del dolore nella scala era di circa 1 punto (pari al 10%- dato calcolato sulla figura 2 del lavoro) ; i pazienti che avevano un miglioramento di almeno il 30% erano 53.6% nel gruppo tapentadolo RP e 42.2 % nel gruppo placebo e che per un miglioramento di almeno il 50% i valori erano rispettivamente del 37.8% e del 27.6%. Ciò tradotto in NNT indica che bisogna trattare circa 10 pazienti con tapentadolo RP invece che con placebo per averne 1 in più che raggiunge la riduzione del 30% o del 50%. Se si tiene conto dei problemi metodologici del lavoro appare evidente che l'efficacia clinica del tapentadolo nel dolore della neuropatia diabetica è quantomeno modesta.

Dolore lombare e da artropatia del ginocchio.

Il disegno dei tre studi (2,3,4) è simile (uno tuttavia non è mai stato pubblicato): i pazienti sono randomizzati 1:1:1 a trattamento con tapentadolo RP, a oxicodone CC o a placebo. I trattamenti sono mascherati. L'end point primario è costituito dalla scala a 11 punti . I criteri d'inclusione sono dolore da almeno tre mesi trattato con analgesici e con controllo insoddisfacente .La durata del trattamento è di tre settimane di titolazione seguite da 12 di terapia stabile.

La valutazione dell'efficacia è condizionata dall'alta percentuale d'interruzione del trattamento nel corso dello studio e in particolare nel gruppo oxicodone CC. Inoltre, a tale situazione è applicata l'analisi Last Observation Carried Forward, che consiste nell'analizzare nel risultato finale l'ultimo dato valido prima della sospensione del trattamento .

La sospensione del trattamento anticipata si è verificata nel 40.6% del gruppo placebo, 43.5% del gruppo tapentadolo RP e nel 61.7% del gruppo oxicodone CC (4) La sospensione per effetti collaterali è stata del 6.6%, 18.3% e 39.4% rispettivamente. Nel gruppo oxicodone CC il 40% circa dei pazienti sospende durante la fase di titolazione rispetto al 20% circa dei gruppi placebo e tapentadolo: ciò significa che nell'analisi LOFT è considerato un punteggio alla scala del dolore in pazienti che ancora non hanno raggiunto dosi terapeutiche. Da un punto di misura dell'efficacia quest'analisi favorisce il tapentadolo RP che è meglio tollerato e che ha una minor percentuale di sospensione del trattamento. Non ostante questa possibile distorsione, l'efficacia complessiva non differisce fra oxicodone CC e tapentadolo.



Anche per quanto riguarda alcuni end-point secondari, in cui il tapentadolo RP sembra mostrare una superiorità, quali la percentuale di miglioramento superiore al 50%, la valutazione soggettiva del miglioramento e alcuni aspetti della qualità della vita i possibili bias dovuti all'alta percentuale di sospensione del trattamento suggeriscono cautela nell'interpretazione dei dati.

Tollerabilità e safety.

L'incidenza di effetti avversi gastrointestinali è stata del 26.6% nel gruppo placebo, del 42.9 % nel gruppo tapentadolo RP e del 65.6 % nel gruppo oxicodone CC. La frequenza di effetti avversi a carico del Sistema nervoso è stata del 22.5%, 40,2% e 46.3% rispettivamente. Non è indicata l'entità degli affetti avversi . La sospensione del trattamento è stata causata da effetti avversi nel 6.6% nel gruppo placebo, nel 18.3% nel gruppo tapentadolo RP e nel 39.4% del gruppo oxicodone CC .

Nello studio randomizzato in aperto di fase III (5), in cui la dose poteva essere aggiustata al meglio per bilanciare efficacia e tollerabilità, gli effetti collaterali gastrointestinali erano presenti nel 52% dei pazienti trattati con tapentadolo RP e nel 64% dei pazienti trattati con oxicodone CC mentre quelli a carico del Sistema nervoso erano rispettivamente 45 % e 39%. L'efficacia sul dolore era simile sia come riduzione sia come assunzione concomitante di analgesici.

Conclusioni.

Il tapentadolo RP sembra efficace quanto l'oxicodone CC nel controllo del dolore lombare e da artropatia del ginocchio con minori effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale.

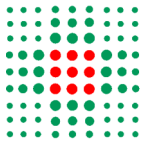
Il tapentadolo RP ha una modesta efficacia nel controllo del dolore della neuropatia diabetica.

Tutti i disegni sperimentali degli studi in doppio cieco presentano dei limiti metodologici (analisi statistica, dosi fisse) che inducono alla cautela nell'interpretazione dei risultati.

Uno studio registrativo non è mai stato pubblicato.

Non ci sono studi di confronto con altri analgesici "laxative sparing" quali tramadolo, fentanyl.

Sulla base delle considerazioni i cui sopra non ci sono le condizioni di priorità per inoltrare una proposta di valutazione alla CRF.



Bibliografia.

- 1) Schwartz S , Etropolski M, Shapiro DY et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *CMRO*, 2011; 27: 151-162
- 2) Afilalo M, Etropolski M, Kuperwasser B et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase III study. *Clin Drug Invest* ,2010; 30: 489-505
- 3) Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin. Pharmacother*, 2010; 11:1787-804
- 4) Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther*,2010; 27: 381-399.
- 5) Wild JE, Ground S, Kuperwasser B et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* ,2010; 5: 416-427