



Eficacia y seguridad de pregabalina de liberación prolongada administrada una vez al día en pacientes con neuropatía diabética periférica

Shilpi Dhawan¹, Amol Bongirwar¹, Marta Muñoz-Tudurí²

1. Adalvo Limited; 2. Laboratorios Gebro Pharma S.A. (España)

INTRODUCCIÓN

- Hasta la fecha, en Europa, la pregabalina está solo disponible en formulación de liberación inmediata (LI) que se administra dos o tres veces al día.
- Con la finalidad de mejorar la conveniencia de los pacientes y facilitar el cumplimiento del tratamiento, se ha desarrollado una nueva formulación de pregabalina de liberación prolongada (LP) en las siguientes dosis: 82,5 mg, 165 mg y 330 mg.
- La posología de la nueva formulación de pregabalina LP es de una toma una vez al día, justo después de la cena.

OBJETIVO

- Comparar la eficacia y seguridad de una formulación de LP de pregabalina administrada una vez al día con pregabalina de LI y placebo en pacientes con neuropatía diabética periférica (NDP).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Ensayo clínico paralelo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y con doble simulación (Figura 1).
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en razón 1:1:1 a recibir comprimidos de LP de pregabalina, cápsulas duras de pregabalina de LI (Lyrica®) o placebo.
- Los pacientes iniciaron el tratamiento con una dosis de 165 mg al día de pregabalina LP o 150 mg al día, la dosis mínima efectiva de pregabalina, dividida en 2 o 3 tomas de pregabalina LI. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis total diaria se incrementó semanalmente hasta un máximo de 600 mg/día (para pregabalina LI) o 660 mg/día (para pregabalina LP).
- La dosis optimizada alcanzada durante el periodo de 4 semanas de titulación se mantuvo de forma fija durante las siguientes 9 semanas del estudio.

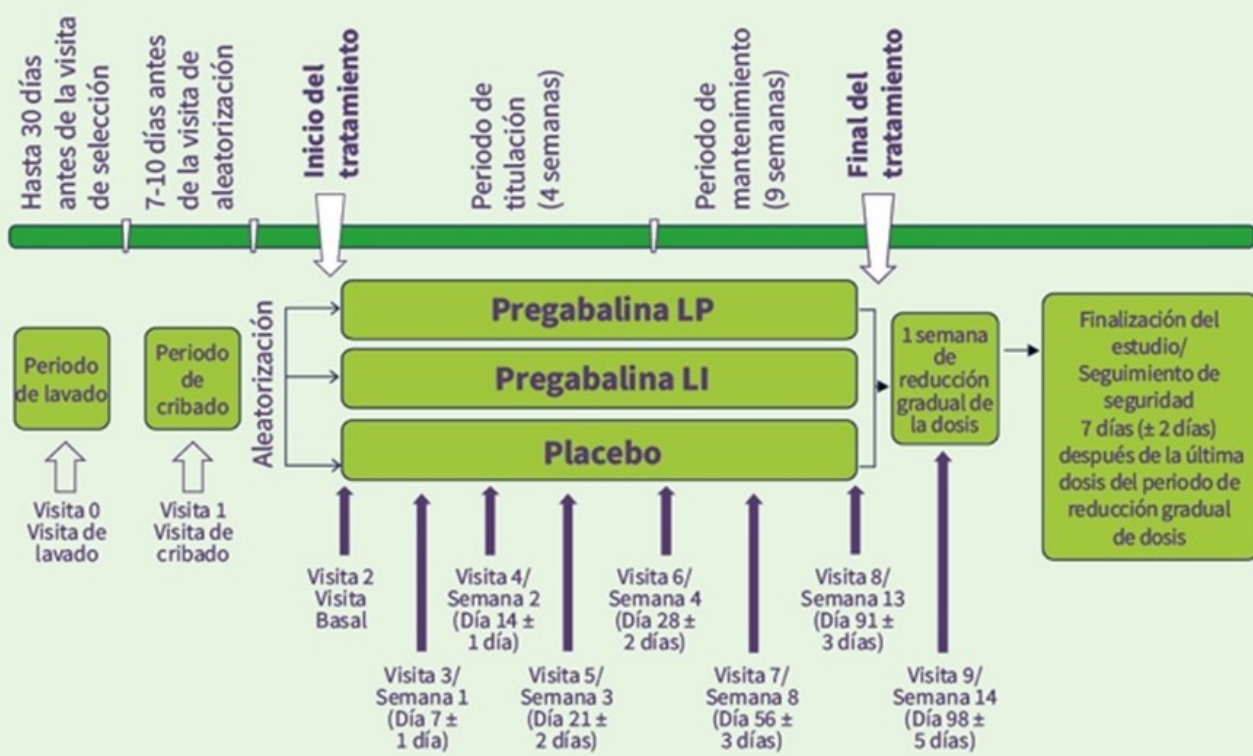


Figura 1. Diseño del estudio.

PRINCIPALES CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes ≥ 18 años y con diagnóstico de NDP.
- Polineuropatía sensitivomotora dolorosa ≥ 6 meses de duración.
- Los pacientes requerían presentar una media diaria de la puntuación de dolor ≥ 4 en la escala numérica del dolor (NRS, por sus siglas en inglés) (recuerdo de 1 semana) en la visita de cribado.

PRINCIPALES CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Episodio de depresión mayor o desorden del sistema nervioso central (SNC) durante el año previo a la visita de cribado.
- Respuesta afirmativa en las preguntas 4 o 5 de la Escala Columbia para la Evaluación del Riesgo de Suicidio (CSSRS, del inglés, *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) durante los dos meses previos o antecedentes de intento de suicidio durante el año previo.
- Fracaso a tratamiento previo con pregabalina por falta de eficacia, hipersensibilidad o intolerancia a pregabalina u otros ligandos $\alpha 2$ - δ .

VARIABLE PRINCIPAL

- La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación semanal del dolor desde el momento basal hasta la finalización del tratamiento.

CONCLUSIONES

- Los resultados de eficacia y seguridad de este ensayo indican el buen perfil de beneficio/riesgo de la nueva formulación de LP de pregabalina en pacientes con NDP.
- La pregabalina LP permite administrar pregabalina una vez al día en lugar de dos o tres veces al día. Esta posología puede ser un valor añadido para los pacientes con NDP y dolor neuropático en general, tanto por su conveniencia como por una esperada mejora en la adherencia al tratamiento.

RESULTADOS

- Un total de 453 pacientes fueron aleatorizados a recibir pregabalina LP, pregabalina LI o placebo (Figura 2). Las características demográficas y basales fueron similares entre los tres grupos (Tabla 1).

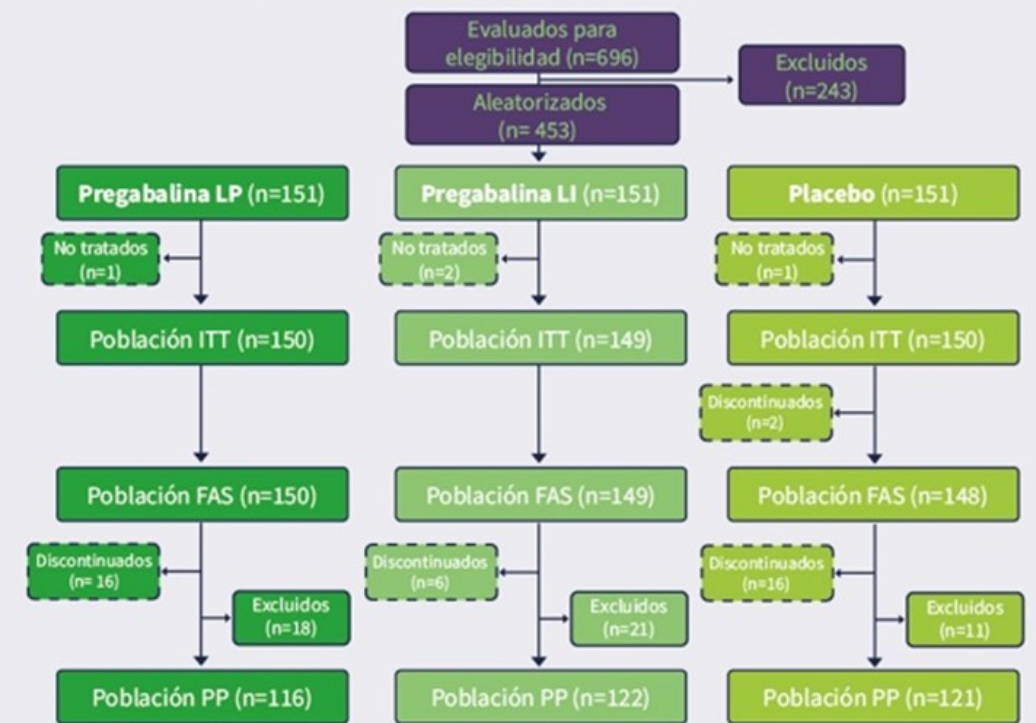


Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes. Población ITT, intención de tratamiento (incluye todos los pacientes aleatorizados que recibieron como mínimo una dosis de la medicación de estudio); FAS: *full analysis set* (incluye todos los pacientes aleatorizados que recibieron como mínimo una dosis de la medicación de estudio y presentaban al mínimo una evaluación post-basal de eficacia); PP: por protocolo (incluye todos los pacientes aleatorizados que completaron el estudio sin ninguna desviación mayor del protocolo).

Tabla 1. Características demográficas y basales. NRS: escala numérica del dolor (población ITT).

| | Pregabalina LP (N=150) | Pregabalina LI (N=149) | Placebo (N=150) | p-valor |
|----------------|------------------------|------------------------|-----------------|---------|
| Edad (años) | 52,8 \pm 9,4 | 53,1 \pm 10,7 | 52,8 \pm 11,2 | 0,956 |
| Altura (cm) | 159,0 \pm 8,6 | 160,5 \pm 8,79 | 160,0 \pm 8,7 | 0,314 |
| Peso (kg) | 69,5 \pm 11,5 | 70,0 \pm 10,9 | 70,3 \pm 12,1 | 0,826 |
| Varones, n (%) | 72 (48,0) | 77 (51,7) | 83 (55,3) | 0,446 |
| NRS dolor | 6,08 \pm 0,96 | 6,26 \pm 1,01 | 6,13 \pm 0,93 | 0,265 |

- La variable principal de eficacia, el cambio en la puntuación semanal media del dolor desde el momento basal hasta el fin del tratamiento, fue comparable entre pregabalina LP y pregabalina LI, y significativamente superior que placebo, en base a los resultados de los análisis de no-inferioridad y superioridad (Tabla 2).

Tabla 2. Cambio en la puntuación semanal media del dolor desde el momento basal hasta el fin del tratamiento. IC: intervalo de confianza; FAS: *full analysis set*; LS: *least square*; N: número de pacientes; PP: población por protocolo; EE: error estándar. La variable principal de eficacia se analizó mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) en el que se incluyó el tratamiento, centro y la interacción centro-tratamiento como factores fijos. El valor basal se incluyó como una covariable en el modelo.

| Análisis de no-inferioridad (población PP) | Estadístico | Pregabalina LP (N=116) | Pregabalina LI (N=122) | Placebo (N=121) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| | Media (LS mean) (EE) | -3,49 (0,12) | -3,56 (0,12) | - |
| Pregabalina LP vs. pregabalina LI | Diferencia media (LS Mean difference) (IC 95%) | 0,06 (-0,28, 0,41) | - | - |
| | p-valor | 0,712 | - | - |
| Análisis de superioridad (Población FAS) | Estadístico | Pregabalina LP (N=150) | Pregabalina LI (N=149) | Placebo (N=148) |
| | Media (LS mean) (EE) | -3,43 (0,11) | -3,49 (0,11) | -3,04 (0,12) |
| Pregabalina LP vs. placebo | p-valor | 0,016 | - | - |
| Pregabalina LI vs. placebo | p-valor | - | 0,005 | - |

- La proporción de pacientes (población PP) que presentó una reducción del $\geq 30\%$ en la puntuación semanal media del dolor fue similar entre pregabalina LP (87,1%) y pregabalina LI (87,7%) ($p = 0,700$), y estadísticamente superior a placebo (76,9%) ($p = 0,001$).
- Ninguno de los pacientes discontinuó el estudio debido a algún acontecimiento adverso aparecido durante el tratamiento (AAAT) (Tabla 3). No se registró ningún acontecimiento adverso grave (AAG) durante el estudio.
- En total se registraron 147 acontecimientos adversos en 101 pacientes (22,5% de la población ITT), la incidencia fue similar entre los tres grupos de tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (Población ITT). AAG: acontecimientos adversos graves; AAAT: acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento.

| | Pregabalina LP (N=150) | Pregabalina LI (N=149) | Placebo (N=150) | Global (N=449) |
|-------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------|
| AAATs n (%) | 47 (31,3) | 54 (36,2) | 46 (30,7) | 147 (32,7) |
| Pacientes con al menos un AAAT n (%) | 30 (20,0) | 38 (25,5) | 33 (22,0) | 101 (22,5) |
| AAGs o discontinuaciones debido a AAATs | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AAAT en $\geq 5\%$ de los pacientes n (%) | | | | |
| Somnolencia | 10 (6,7) | 12 (8,1) | 10 (6,7) | 32 (7,1) |
| Mareos | 4 (2,7) | 9 (6,0) | 5 (3,3) | 18 (4,0) |