



SUNDHEDSSTYRELSEN

23-04-2018

MXD, irf@sst.dk

Sagsnr. 4-1015-291/4

Høringsvar: Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

1. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
2. Foreningen af Kroniske Smertepatienter (FAKS)
3. Grünenthal Denmark ApS + bilag
4. Region Hovedstaden
5. Region Midtjylland
6. Region Nordjylland
7. Region Sjælland
8. SmerteDanmark

Sundhedsstyrelsen

19. april 2018

Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

Dansk Selskab for Almen Medicin takker for muligheden for at afgive hørings svar vedrørende Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter.

Vi har ingen indsigelser til baggrundsnotatet, som vi tager til efterretning.

Med venlig hilsen



Anders Beich
Formand, Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55, st.
2100 København Ø

T: 7070 7431
dsam@dsam.dk
www.dsam.dk

19. april 2018

Høringsvar vedr. den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter.

Foreningen af Kroniske Smertepatienter, FAKS takker for invitationen vedr. denne høring og velkommer som altid fokus på smerteområdet samt støtte til den almen praktiserende læge i behandlingen af denne patientgruppe. Behandlingen af kroniske smertepatienter er ingen let sag, og bl.a. de bio-psyko-social sammenhæng bag disse smerter er med til at gøre dette område så komplekst. Det kan derfor ikke på nuværende tidspunkt forventes, og det er ikke vores erfaring, at den alment praktiserende læge er bekendt med nogle meget essentielle aspekter i behandlingen af kroniske smerter, som vi gerne ser fremhævet i denne NRL.

Individualiseret behandling

Der er en anerkendt, stor inter-individuel forskel i behandlingsrespons hos kroniske smertepatienter uafhængig af diagnose (Edwards 2016). I tråd med dette er der fundet større varians i forskellige smerte karakteristika (smerte biomarkører/fænotyper) mellem de individuelle patienter end der er mellem de forskellige smerte diagnoser (Attal 2008, Baron 2012 og 2014). Dette indikerer, at den relevante smerte ætiologi og derved behandlings succes findes på individ niveau og ikke diagnose niveau. Det giver derfor ikke mening kun at kigge på den gennemsnitlige effekt af en given behandling; man bør også have øje for om, der er en subgruppe der responderer godt på en given behandling.

I tråd med dette er FAKS' erfaring, at hvor behandling med fx et opioid kan være ineffektivt for en patient, direkte skadeligt for en anden men være "redningen" for en tredje. Vi må derfor igen understrege, at der findes patienter med gavnlige effekt af hver af de nævnte behandlinger – også selvom det ikke er gennemsnittet, der har en signifikant god effekt. Hverken lægen, Sundhedsstyrelsen eller patienten selv kan forudsige effekten af en given behandling for den enkelte patient. Det er alene patientens oplevelse af effekt og bivirkningsniveau, der kan afgøre hvilket præparat, der er den rigtige behandling. Det ved specialisterne på de tværfaglige centre, men det er desværre ikke alment kendt blandt de praktiserende læger endnu. Det er derfor YDERST vigtigt, at dette fremgår tydeligt af denne NRL, for at det kan blive et brugbart redskab. Der SKAL være fokus på den individuelle patient og behandlingen af denne.

Vi ved fra tidligere, at Sundhedsstyrelsen antager, at der er en klasseeffekt blandt opioiderne (som angivet i NKR for generaliserede smerter i bevægeapparatet 2015), men dette er ikke vores oplevelse i praksis. FAKS fastholder derfor, at vi smertepatienter bør have adgang til at afprøve forskellige måske endda samtlige smertestillende lægemidler på det danske marked, så længe der ikke er opnået effekt ved det pågældende præparat som afprøves.



Derfor er vi meget begejstrede for at læse, at det trods usikkerhed angående forholdet mellem gavnlige og skadelige virkninger vedr. morfin, oxycodon, tramadol og tapentadol er "specialistgruppens kliniske erfaring, at der hos nogle patienter med neuropatiske smerter ses stor effekt af behandlingen". Vi mener, at denne individualiserede tilgang bør breddes ud til alle områder af både farmakologisk og non-farmakologisk behandling af kroniske smertepatienter – herunder også til resten af denne NRL, manglende evidensgrundlag eller ej. Vi er uforstående overfor at manglende evidensgrundlag kan være begrundelse nok til ikke at ville udtale sig om en behandling, da vi antager at der må være klinisk erfaring at trække på.

Vi vil samtidig gerne understrege, at ingen af vores medlemmer ønsker at tage medicin. Men for nogen er alternativet et liv fyldt med så meget smerte, at det er utåleligt. Medicin kan i bedste tilfælde tage ca. 30% af dine smerter. Det kan være en stor hjælp blot at tage toppen af smerterne, således at der er blot en smule overskud til copingstrategier, mindfulness eller anden non-farmakologisk smertebehandling.

Tidlig, specialiseret, individuel og tværfaglig intervention

I FAKS er vi samtidig bekendt med, at nogle patienter ender i en u hensigtsmæssig medicinsk behandling. Det er vores erfaring, at dette ofte sker i primær sektoren og ikke i den specialiserede, tværfaglige smertebehandling. Farmakologisk behandling aldrig bør stå alene, og non-farmakologiske tiltag bør således være en del af behandlingen. Vi sætter dog spørgsmålstegn ved, hvordan det kan praktiseres som systemet er i dag: NRL er fx rettet mod almen praksis. De kan ikke henvise smertepatienter til psykolog, og de psykologer, der er specialiserede i smertebehandling, findes kun på de tværfaglige smertecentre. Det samme gør sig gældende for fysioterapeuter. Desuden oplever vi i dag ikke et velfungerende samarbejde mellem social- og sundhedssektoren. Dette gør, at kroniske smertepatienter ofte kun får hjælp af socialrådgivere på de tværfaglige klinikker. Denne hjælp er ofte afgørende for at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet, og uafklarede sociale problemstillinger kan forværre smerterne. Vi mener derfor at kroniske smertebehandling bør foretages af specialister på de tværfaglige centre; det er for kompleks en patient population til at almen praksis har den fornødne tid og viden p.t. - i hvert fald så længe som smertevidenskab ikke er et eksamensfag på lægeuddannelsen.

På vegne af Foreningen af Kroniske Smertepatienter, FAKS,

Sidse Holten-Rossing
Næstformand i FAKS

Tlf.: 2617 4570
E-mail: sidseholten@hotmail.com

Referencer:



- Attal, N. *et al.* Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* **138**, 343–353 (2008).
- Baron, R. & Dickenson, A. H. Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation. *Pain* **155**, 2215–2217 (2014).
- Baron, R., Förster, M. & Binder, A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* **11**, 999–1005 (2012).



Indsatser for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Date
April 20th 2018
Contact
Karin Hygge Blakeman
Telephone
+45 8888 3200
Mobile
+46 72-226 00 32
E-Mail
karin.hyggeblakeman
@grunenthal.com

Bemærkninger til høringsversionen af Den Nationale Rekommandationsliste - Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

Vi har med interesse læst høringsversionen for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter og fremsender hermed vores bemærkninger. Ved valg af smertebehandling, er det vigtigt, at der tages højde for, at behandlingen er individualiseret og tager udgangspunkt i smertens mekanisme og lokation samt hvor lang tid smerten har stået på. Hos patienter med langvarig smerte foreligger ofte en kombination af flere forskellige smertemekanismer, hvorfor det kan give mening at vælge et behandlingsalternativ, der adresserer kombinationen af smertemekanismerne så godt som muligt, hvilket vil bidrage til individualiseret smertebehandling.

Vi har følgende bemærkninger til baggrundsnotatet, som vi vil redegøre for i dette brev, og som vi anbefaler, at I inkluderer i baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter:

- Capsaicin bør inkluderes i rekommandationslisten, da det bliver brugt i primærsektoren.
- Inklusion af cannabinoider
- Tapentadol ved smerter med neuropatisk smertekomponent

Capsaicin til brug i primærsektoren

Under emneafgrænsningen i baggrundsnotatet lister I lægemiddelgrupper, der ikke inkluderes i den nærværende rekommandationsliste. Herunder listes blandt andet capsaicin-plaster, som vi mener bør inkluderes i denne rekommandationsliste, da det også bliver brugt i primærsektoren og ikke kræver hospitalisering, som I beskriver (Qutenza produkt-resumé 2017). Herunder ses udtræk fra medstat, der viser, at knapt 50 patienter blev behandlet med capsaicin-plaster i primærsektoren i Danmark i 2016.

	2012	2013	2014	2015	2016
Personhenførbart salg	Antal personer				
N01BX04 (Capsaicin)	68	67	36	29	49

Data trukket fra medstat.dk d. 12. april 2018 med følgende kriterier: ATC-kode: N01BX04; søgevariabel: antal personer; aldersgrupper: alle; køn: køn, samlet; sektor: primærsektor; region: hele landet. Reference: <http://medstat.dk/>

Managing Director: Peter Rybäck

Member of the Board of Directors: Peter Rybäck

Registered office: Grünenthal Sweden AB, Frösundaviks Allé 15, 169 70 Solna, Sweden / ORG no: 556735-2066 / VAT-no: SE556735206601, **registered for corporation taxation**

Bank account: Svenska Handelsbanken, bank giro: 0231-6487, account no.: 6921-613 0000 72, IBAN: SE556 000 0000 0006 1300 0072, SWIFT: HANDSESS

Yderligere har vi data fra IMS, der viser, at der sælges knapt 700 pakninger per år i Danmark (IMS 2018). Eftersom ét plaster kan benyttes til op til fire patienter og én patient kan behandles med op til 4 plastre per år, estimerer vi, at der er knapt 400 patienter i behandling i alt – og heraf altså 12,5% i primærsektoren.

På baggrund af dette mener vi, at det ikke kun er relevant, men også nødvendigt at inkludere capsaicin-plaster i Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter. Til jeres information har vi derfor vedlagt en oversigt over relevante studier for capsaicin-plaster i bilaget til dette brev.

Inklusion af cannabinoider til medicinsk brug

Under emneafgrænsningen i baggrundsnotatet lister I lægemiddelgrupper, der ikke inkluderes i den nærværende rekommandationsliste. Herunder listes blandt andet medicinsk cannabis, som vi mener bør vurderes af IRF til trods for, at der er blevet udgivet en særskilt vejledning til behandling og at det ikke er godkendt af Lægemiddelstyrelsen. Grunden hertil er blandt andet, at der allerede er et betydeligt antal patienter, der får ordineret medicinsk cannabis, og dermed er medicinsk cannabis allerede et produkt, der benyttes i eksisterende behandlingspraksis. Desuden er der et øget antal af godkendte enkelttilskudsansøgninger på medicinsk cannabis, der er kraftigt stigende fra 2016 til 2017 (se tabel herunder). Umiddelbart må man forvente en yderligere stigning for 2018, eftersom forsøgsordningen med medicinsk cannabis nu er trådt i kraft, og dermed er der grund til at lave en grundig vurdering af medicinsk cannabis og inkludere dette i rekommandationslisten for neuropatiske smerter.

Antal af PATIENT CPR NR	2016			2017		
	Afslag	Tilskud	Total	Afslag	Tilskud	Total
N02BG10 (Sativex)	21	106	127	35	169	204
Marinol (THC)	51	116	167	52	200	252
Cannabidiol (CBD) Magistrel	13	2	15	111	82	193
Tetrahydrocannabinol (THC) Magistrel	54	149	203	162	711	873
Tetrahydrocannabinol-cannabidiol (THC/CBD)	4	3	7	0	1	1

Grafen viser antallet af patienter, der har fået afgørelse på en enkelttilskudsansøgning i 2016 og 2017. Reference: Lægemiddelstyrelsen 2018.

Yderligere er vi blevet oplyst, at den nuværende praksis for bevilling af tilskud baseres på baggrund af Dansk Neurologisk Selskabs behandlingsvejledning for neuropatiske smerter (Dansk Neurologisk Selskab 2017), da IRF's rekommandationslister ikke inddrager medicinsk cannabis. Set i lyset af dette, mener vi det er vigtigt, at cannabis til medicinsk brug bliver vurderet til neuropatiske smerter, da forsøgsordningen sigter mod brug til alle typer kroniske smerter i både primær- og sekundærsektoren.

Tapentadol ved smerter med neuropatisk smertekomponent

Mekanismen hvormed tapentadol lindrer smerte er gennem agonisme på μ -opioid receptoren og inhibition af noradrenalin reuptake transporteren (MOR-NRI) med ingen klinisk relevant effekt på det serotonerge system (Tzschentke et al. 2007, Tzschentke et al. 2009).

På side 35 i rekommandationslisten for neuropatiske smerter er det nævnt, at tramadol og tapentadol befinder sig uden for klassifikationen rene eller partielle agonister/antagonister, ligeledes kunne disse aktive stoffer altså også nævnes under SNRI klassifikationen, da de befinder sig i begge disse kategorier.

I skriver følgende i den nyligt offentliggjorte rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter: *"I tilfælde af blandingstilstande, hvor kroniske smerter af både neuropatisk og nociceptiv karakter indgår, henvises til baggrundsnotatet vedr. neuropatiske smerter (red. denne høringsversion) for rekommandationer mht. sekundære analgetika (tricykliske antidepressiva, serotonin noradrenalin genoptagelses hæmmere, antiepileptika og lidokain)."* Tapentadol er et effektivt og sikkert præparat til brug ved blandingssmerter (Palexia Depot produktresumé 2018). Forfatterne konkluderer følgende i et fase III studie fra 2010 (Buynak et al. 2010), hvor tapentadol sammenlignes med oxycodone hos patienter med lænderygsmerter at tapentadol har samme analgetiske efficacy men med forbedret gastrointestinal tolerabilitet og med en lavere incidens af studie frafald grundet TEAEs. Vigtigheden af gastrointestinal komplikationer er dækket i et nyt studie af Søndergaard et al. (2017) har undersøgt, hvor mange omkostninger, der er forbundet med opioid-induceret obstipation i Danmark. Forfatterne konkludere, at opioid-induceret obstipation ikke kun er forbundet med højere omkostninger, men også et øget forbrug af sundhedsydelser.

Desuden har vi vedlagt en samlet oversigt over dobbelt-blindede RCTs for tapentadol.

Vi ser tapentadol som en vigtig behandlingsmulighed ved opioid-rotation. På grund af NRI-komponenten adskiller tapentadol sig fra de resterende stærke opioider og denne virkningsmekanisme betyder, at tapentadol kan være et relevant opioid at forsøge, før man går videre til næste step i behandlingskaskaden. For neuropatiske smerter har patienter, der behandles med stærke opioider ikke mange andre behandlingsmuligheder tilbage. Hvis muligt er det derfor relevant at benytte godkendte lægemidler, før man forsøger med eksperimentel behandling.

På grund af disse forskellige virkningsmekanismer kan det være fordelagtigt at forsøge behandling med forskellige langtidsvirkende opioider, før man går videre til næste step i behandlingskaskaden, hvilket også vil understøtte individualiseret smertebehandling med patienten i fokus.

Med venlig hilsen

Karin Hygge Blakeman
Head of Medical Affairs Nordic
Grünenthal Denmark ApS

Referencer

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Hove IV, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. 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(11):1787-1804

Dansk Neurologisk Selskab 2017. National behandlingsvejledning for neuropatiske smerter – farmakologisk behandling af voksne. http://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2013/10/National-behandlingsvejledning-neuropatiske-smerter_version29.12.17.pdf

IMS data 2018

Lægemiddelstyrelsen 2018. E-mail korrespondance.

<http://medstat.dk/> Tilgået d. 12. April 2018

Produktresumé for Palexia depot. 31. januar 2018

Produktresumé for Qutenza 4. maj 2017

Søndergaard et al. Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy: A nationwide register-based cohort study in Denmark. *Scandinavian Journal of Pain* 15 (2017) 83–90

Tzschentke TM, Christoph T, Kogel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers TIFH, Friderichs E, De Vry J. (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel {micro}-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323 (1): 265-276.

Tzschentke TM, Jahnel U, Kögel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, Schiene K, Okamoto A, Upmalis D, Weber H, Lange C, Stegmann JU, Kleinert R. Tapentadol Hydrochloride: a Next-Generation, Centrally Acting Analgesic with Two Mechanisms of Action in a Single Molecule. *Drugs of Today* 2009, 45(7): 483-496

Oversigt over dobbelt-blindede, randomiserede kontrollerede studier, tapentadol

Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract* 2015, 15(5),455-470.

Tapentadol PR 500 mg is associated with comparable improvements in pain intensity and quality-of-life measures to tapentadol PR 300 mg/pregabalin 300 mg, with improved central nervous system tolerability, suggesting that tapentadol PR monotherapy may offer a favorable treatment option for severe low back pain with a neuropathic component.

Tominaga Y, Koga H, Uchida N, Wanibe M, Hirose K, Matsumura T, Okamoto A, Richarz U, Etropolski M. Methodological Issues in Conducting Pilot Trials in Chronic Pain as Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies. *Drug Res* 2016, DOI: 10.1055/s-0042-107669

Background: The efficacy of tapentadol extended release (ER) for managing chronic pain has been demonstrated in large-scale, randomized, controlled, phase 3 studies (N=318-1,030) in patients with chronic osteoarthritis (OA) pain, low back pain (LBP), and pain related to diabetic peripheral neuropathy (DPN), which led to registration in many regions, including the United States and Europe. 2 pilot 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 studies of tapentadol ER for chronic pain (OA knee pain or LBP, n=91; DPN or peripheral herpetic neuralgia [PHN] pain; n=91) were conducted in Japan. These small exploratory studies were substantially underpowered compared with the registration trials.

Methods: Patients in both studies were randomized (2:1) to tapentadol ER (25-250 mg) or placebo for 12 weeks (≤6-week titration plus maintenance periods). Results: For the primary efficacy endpoint (change in pain intensity from baseline to last week of treatment; last observation carried forward), both studies failed to differentiate between tapentadol ER and placebo; least-squares mean differences (95% confidence intervals) for tapentadol ER vs. placebo were -0.1 (-1.04, 0.80) in the OA/LBP study and -0.1 (-1.10, 0.99) in the DPN/PHN study. More than 80% of patients took concomitant analgesics during these studies. Tapentadol was well tolerated.

Conclusions: Both studies were associated with methodological issues, including populations with different disease entities, small sample sizes, use of concomitant analgesics, and possible placebo effect that may have led to the failure to differentiate between tapentadol ER and placebo.

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. 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. *Exp Opin Pharmacother* 2010, 11(11), 1287-1804.

Tapentadol ER significantly reduced average pain intensity versus placebo at week 12 (least squares mean difference vs placebo [95% confidence interval], -0.8 [-1.22, -0.47]; p < 0.001) and throughout the maintenance period (-0.7 [-1.06,-0.35]; p < 0.001). Oxycodone CR significantly reduced average pain intensity versus placebo at week 12 (-0.9 [-1.24,-0.49]; p < 0.001) and throughout the maintenance period (-0.8 [-1.16,-0.46]; p < 0.001). Tapentadol ER was associated with a lower incidence of treatment-emergent AEs (TEAEs) than oxycodone CR. Gastrointestinal TEAEs,

Managing Director: Peter Rybäck

Member of the Board of Directors: Peter Rybäck

Registered office: Grünenthal Norway AS, C.J. Hambros Plass 2C, 0164 Oslo, Norway

Bank details: Svenska Handelsbanken AB (publ), Account no. 90461111431, IBAN: NO8590461111431, BIC: HANDNOKK

VAT no: 991 465 944 MVA

including constipation, nausea, and vomiting, were among the most commonly reported TEAEs (placebo, 26.3%; tapentadol ER, 43.7%; oxycodone CR, 61.9%). The odds of experiencing constipation or the composite of nausea and/or vomiting were significantly lower with tapentadol ER than with oxycodone CR (both $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Tapentadol ER (100 - 250 mg b.i.d.) effectively relieved moderate to severe chronic low back pain over 15 weeks and had better gastrointestinal tolerability than oxycodone HCl CR (20 - 50 mg b.i.d.).

Biondi D, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B Tolerability and efficacy of tapentadol ER in elderly patients ≥ 75 years of age with chronic osteoarthritis pain. *J Opioid Managm* 2015, 11(5), 393-403.

For patients ≥ 75 years of age ($n = 210$), incidences of gastrointestinal treatment-emergent adverse events (TEAEs) overall and TEAEs of vomiting and the composite of nausea and/or vomiting were significantly lower in the tapentadol ER group compared with the oxycodone CR group (all $p \leq 0.0206$). Tapentadol ER treatment was associated with significant reductions in pain intensity from baseline to week 15 compared with placebo ($p = 0.0075$); differences between the oxycodone CR and placebo groups failed to reach statistical significance ($p = 0.1195$), likely related to a higher treatment discontinuation rate in the oxycodone CR group. No significant differences were observed between the tapentadol ER and oxycodone CR groups in the change in pain intensity from baseline to week 15 ($p = 0.2135$).

CONCLUSIONS: In elderly adult patients ≥ 75 years of age with moderate to severe, chronic osteoarthritis knee or low back pain, tapentadol ER (100-250 mg bid) provided significant pain relief compared with placebo and had a better overall gastrointestinal tolerability profile than oxycodone CR.

Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011, 27(1), 151-162.

The least-squares mean difference between groups in the change in average pain intensity from the start of double-blind treatment to week 12 was -1.3 (95% confidence interval, -1.70 to -0.92; $p < 0.001$, tapentadol ER vs. placebo). A total of 60.5% (356/588) of patients reported at least a 30% improvement in pain intensity from the start to the end of the open-label titration phase; of the patients who were randomized to tapentadol ER, 53.6% (105/196) reported at least a 30% improvement from pre-titration to week 12 of the double-blind phase. The most common treatment-emergent adverse events that occurred during double-blind treatment with tapentadol ER included nausea, anxiety, diarrhea, and dizziness. Potential limitations of this study are related to the enriched enrollment randomized-withdrawal trial design, which may result in a more homogeneous patient population during double-blind treatment and may present a risk of unblinding because of changes in side effects from the open-label to the double-blind phase.

CONCLUSIONS: Compared with placebo, tapentadol ER 100-250 mg bid provided a statistically significant difference in the maintenance of a clinically important improvement in pain 1, 2 and was well-tolerated by patients with painful DPN.

Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, Etropolski D. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014, 37(8), 2302-2309

A total of 358 patients completed the titration period; 318 patients (placebo, $n = 152$; tapentadol ER, $n = 166$) were randomized and received one or more doses of double-blind study medication. Mean (SD) pain intensity (observed case) was 7.33 (1.30) at the start and 4.16 (2.12) at week 3 of the open-label titration period (mean [SD] change, -3.22 [1.97]). The mean (SD) change in pain intensity (LOCF) from start of double-blind treatment to week 12 was as follows: placebo, 1.30 (2.43); tapentadol ER, 0.28 (2.04); least squares mean difference, -0.95 [95% CI -1.42 to -0.49]; $P < 0.001$).

Treatment-emergent adverse events ($\geq 10\%$) in the tapentadol ER group during the double-blind maintenance phase were nausea (21.1%) and vomiting (12.7%).

CONCLUSIONS: Tapentadol ER (100-250 mg bid) was effective and well tolerated for the management of moderate to severe chronic pain associated with DPN.

Oversigt over kliniske forsøg, capsaicin

Indication/ Study	Methods	Key results	Reference
PHN (post-herpetic neuralgia)			
C116	Phase III, double-blind, single 60 min application, n= 206 (Cap), n= 196 (Control: 0.04 % Cap), 12 week follow-up	Cap-patients had significant improvements in pain during week 2-12.	Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr., Rauck R, Tobias J: NGX-4010 C116 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of post herpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. <i>Lancet Neurol</i> 7:1106-1112, 2008
C117	Phase III, double-blind, single 60 min application, n= 212 (Cap), n= 204 (Control: 0.04 % Cap) with 12-week follow-up	Cap-patients had a significantly greater pain reduction during weeks 2-8, that was maintained until week 12.	Irving G et al, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia <i>Pain Medicine</i> 2011; 12: 99–109
PDPN (peripheral diabetic polyneuropathy)			
STEP E05-CL-3004	PhIII, placebo-controlled efficacy trial, n= 186 (Cap), n= 183 (Placebo), Single 60 min application, 12 week follow-up	Significant improvements in pain relief and sleep quality. Week 2-8: Reduction of daily pain scores for Cap > placebo (primary endpoint). Treatment satisfaction was higher for Cap. EQ-5D was comparable for both groups.	Simpson DM et al, Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, <i>The Journal of Pain</i> , Vol 18, No 1 (January), 2017: pp 42-53
PACE E05-CL-3002	PhIII, open-label longterm safety comparison Cap +SOC , 30 min (n=156) vs. 60 min (n=157) patch application vs. SOC alone (n=155), repeat applications, 52-week-follow-up	30 min patch application showed numerically greater improvements from BL in a QoL-score vs SOC alone. Up to 7 consecutive 30 min applications provided numerically greater improvements in pain severity and pain interference vs. SOC alone.	Vinik et al., Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study, <i>BMC Neurology</i> (2016) 16:2 <i>Vinik et al., Poster at 51st EASD meeting, 2015</i> <i>Jacobs et al., Poster at NeuPSIG 2015</i> <i>Snijder et al., Poster at NeuPSIG 2015</i>
HIV-ass. neuropathic pain			
C107	Phase III with 12-week double-blind phase (n= 307)single application of Cap or control (0.04% Cap) for 30, 60 or 90 min, followed by a 40-week open-label phase (n=272)	A single Cap application was safe and provided at least 12 weeks of pain reduction in this patient group. Repeated Cap treatments were generally well tolerated and resulted in consistent reduction of HIV ass. pain and improvements in PROs.	Simpson DM et al., Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy, <i>Neurology</i> 2008;70;2305-2313 Simpson DM, NGX-4010, a Capsaicin 8% Dermal Patch, for the Treatment of Painful HIV-associated Distal Sensory Polyneuropathy Results of a 52-Week Open-Label

Managing Director: Peter Rybäck

Member of the Board of Directors: Peter Rybäck

Registered office: Grünenthal Sweden AB, Frösundaviks Allé 15, 169 70 Solna, Sweden / ORG no: 556735-2066 / VAT-no: SE556735206601, **registered for corporation taxation**

Bank account: Svenska Handelsbanken, bank giro: 0231-6487, account no.: 6921-613 0000 72, IBAN: SE556 000 0000 0006 1300 0072, SWIFT: HANDSESS

			Study, Clin. J Pain, Volume 30, Number 2, February 2014
C119	Phase III, double-blind single application of Cap or control (0.04 % Cap) for 30 or 60 min, N= 494	Primary endpoint (pain reduction) analyses were not significant, but trends for pain improvement were observed after a single 30 min application.	Clifford DB et al., A Randomized, Double-Blind, Controlled Study of NGX-4010, a Capsaicin 8% Dermal Patch, for the Treatment of Painful HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: February 1st, 2012 - Volume 59 - Issue 2 - p 126–133
PNP (Peripheral neuropathic pain)			
Long term C118	Open-label Ph III safety study in 106 patients with 48 week follow-up	Repeated treatment with capsaicin over a one-year period are generally safe and well tolerated.	Simpson DM et al., Long-Term Safety of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, in Patients with Peripheral Neuropathic Pain June 2010, Volume 39, Issue 6, Pages 1053–1064
STRIDE E05-CL-3001	Ph IV, open-label, single-arm, 52-week observational safety study in 306 patients with non-diabetic PNP (eg PHN, PoNP, HIV-PNP) in 63 European sites.	Cap-treatment (30 or 60 min application) over 52 weeks was well tolerated and did not deteriorate local skin sensation.	Rafael Gálvez et al, Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study (STRIDE), The Clinical Journal of Pain. 33(10):921–931, Oct 2017 <i>Gálvez et al., Poster NeuPSIG 2015</i>
LIFT QTZ-EC-0002	PhIV, randomized, multi-center assessor-blinded study to investigate the tolerability when applied after pre-treatment with lidocaine or oral tramadol in 122 subjects with peripheral neuropathic pain.	First clinical trial to investigate the administration of an oral analgesic prior to Qutenza-application.	Jensen TS et al Tolerability of the capsaicin 8% patch following pretreatment with lidocaine or tramadol in patients with peripheral neuropathic pain: A multicentre, randomized, assessor-blinded study (LIFT), Eur J Pain 18 (2014) 1240–1247 <i>Jensen et al., NeuPSIG poster 2013</i>
ELEVATE QTZ-EC-0004	Ph IV open-label, randomized multicenter (23 countries), non-inferiority efficacy and tolerability study over 8 weeks comparing Qutenza vs. pregabalin in 512 subjects with non-diabetic PNP (eg PHN, PoNP) in 92 European sites.	The median time to onset of pain relief was 7.5 days for Cap vs. 36 days for pregabalin. A single 60 min-application of Cap has been found to be non-inferior in efficacy to an optimal titrated dose of pregabalin, following 8 weeks of treatment.	Hanapää M et al, Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain (ELEVATE), Eur J Pain 20 (2016) 316–328
ASCEND QTZ-EC-0003	Non-interventional real-world cohort study in 429 patients in Europe with PNP (incl. PoNP; PHN, CRNP, HIV-PNP), to evaluate the efficacy, tolerability, health related quality of life and use of health resources associated with QUTENZA treatment when QUTENZA is used in standard	Treatment with Cap in European routine practice showed significant reductions in PNP related pain following first application comparable with that seen in Phase III studies. For re-treated patients, reductions in pain appear to be consistently maintained for	Mankowski C et al., Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study BMC Neurol. 2017; 17: 80. <i>Chambers et al., ISPOR 2014 (interim analysis)</i>

	clinical practice over 52 weeks . Study conducted in 51 European sites.	both 2 nd and 3 rd applications (though interpretation of the latter is limited by sample size). There was evidence of a reduction in affected area size following QTZ treatment.	
QUNIS	3 Non-interventional, observational studies, 382 and 182 patients received QTZ treatment respectively retreatment for PNP to evaluate if treatment/retreatment reduced PNP	<p>A significant reduction in mean level of ‘usual pain’ intensity (NPRS) over the last 24 h’ score was observed from baseline to Weeks 2 through 8 [-1.05 (95% confidence interval: -1.27, 0.82); p < 0.001] with 28% and 31% of patients reporting a ~30% reduction in pain after first treatment and re-treatment, respectively. Improvements in health-related quality of life (EQ-5D-3L index) and overall health status (Patient Global Impression of Change) were observed early (Week 1) and throughout the treatment periods. Most application site reactions subsided within a week after treatment. Following treatment and re-treatment, 57% and 71% of patients, respectively, were willing to undergo further treatment with the capsaicin 8% patch. 34% (n = 85) of the patients reported a decrease in the size of the painful area after first treatment, while following re-treatment, 44% (n = 42) of patients reported a reduction at Week 2. At Week 12 following treatment and re-treatment, a decrease in the size of the painful area from baseline and re-treatment baseline was reported in 28% (n = 99) and 35% (n = 55) of patients, respectively</p>	Hansson P et al, Pain-relieving effectiveness, quality of life and tolerability of repeated capsaicin 8% patch treatment of peripheral neuropathic pain in Scandinavian clinical practice (QUNIS), Eur. J Pain (2018)

Study	Methods	Reference
PHN (post-herpetic neuralgia)		
C116	Phase III, double-blind, single 60 min application, n= 206 (Cap), n= 196 (Control: 0.04 % Cap), 12 week follow-up	Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr., Rauck R, Tobias J: NGX-4010 C116 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of post herpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol 7:1106-1112, 2008
C117	Phase III, double-blind, single 60 min application, n= 212 (Cap), n= 204 (Control: 0.04 % Cap) with 12-week follow-up	Irving et al., Pain Med 2011
PDPN (peripheral diabetic polyneuropathy)		
STEP E05-CL-3004	PhIII, placebo-controlled efficacy trial, n= 186 (Cap), n= 183 (Placebo), Single 60 min application, 12 week follow-up	Stoker et al., Poster at 51 st EASD Meeting, 2015; Simpson et al., Journal of Pain 2017
PACE E05-CL-3002	PhIII, open-label longterm safety comparison Cap +SOC , 30 min (n=156) vs. 60 min (n=157) patch application vs. SOC alone (n=155), repeat applications, 52-week -follow-up	Vinik et al., BMC Neurol 2016 Vinik et al., Poster at 51 st EASD meeting, 2015 Jacobs et al., Poster at NeuPSIG 2015 Snijder et al., Poster at NeuPSIG 2015
HIV-ass. neuropathic pain		
C107	Phase III with 12-week double-blind phase (n= 307)single application of Cap or control (0.04% Cap) for 30, 60 or 90 min, followed by a 40-week open-label phase (n=272)	Simpson et al., Neurology 2008 Simpson et al., Clin J Pain 2014
C119	Phase III, double-blind single application of Cap or control (0.04 % Cap)for 30 or 60 min, N= 494	Clifford et al., Acquir Immune Defic Syndr 2012
PNP (Peripheral neuropathic pain)		
Long term C118	Open-label Ph III safety study in 106 patients with 48 week follow-up	Simpson et al., JPSM 2010
STRIDE E05-CL-3001	Ph IV, open-label, single-arm, 52-week observational safety study in 306 patients with non-diabetic PNP (eg PHN, PoNP, HIV-PNP) in 63 European sites.	Galvez et al., Poster NeuPSIG 2015 Clin. J Pain 2016
LIFT QTZ-EC-0002	PhIV, randomized, multi-center assessor-blinded study to investigate the tolerability when applied after pre-treatment with lidocaine or oral tramadol in 122 subjects with peripheral neuropathic pain.	Jensen et al., NeuPSIG poster 2013 Jensen et al., EJP 2014
ELEVATE QTZ-EC-0004	Ph IV open-label, randomized multicenter (23 countries) , non-inferiority efficacy and tolerability study over 8 weeks comparing Qutenza vs. pregabalin in 512 subjects with non-diabetic PNP (eg PHN, PoNP) in 92 European sites.	Haanpää et al., EJP 2016
ASCEND QTZ-EC-0003	Non-interventional real-world cohort study in 429 patients in Europe with PNP (incl. PoNP; PHN, CRNP, HIV-PNP), to evaluate the efficacy, tolerability, health related quality of life and use of health resources associated with QUTENZA treatment when QUTENZA is used in standard clinical practice over 52 weeks . Study conducted in 51 European sites.	Chambers et al., ISPOR 2014 (interim analysis) Mankowski et al., BMC Neurology 2017

Sundhedsstyrelsen

Opgang B
Telefon 38 66 50 00
Direkte 38 66 60 56
Web regionh@regionh.dk

Journal-nr.: 18013299
Ref.: CPED0329

Dato: 20. april 2018

Høringssvar fra Region Hovedstaden

Region Hovedstaden modtog den 27. marts 2018 høring over udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), fra Sundhedsstyrelsen.

Region Hovedstaden takker for muligheden for at afgive høringssvar. Høringssvaret er udarbejdet med bidrag fra Den Regionale Lægemiddelkomité og Medicinfunktionen for Praksissektoren.

Generelle bemærkninger

Region Hovedstaden bemærker, at det er et yderst gennemarbejdet baggrundsnotat, og at konklusionerne stemmer overens med den foreliggende litteratur (1). Dog finder regionen, at notatet muligvis er for omfattende, og at større læsevenlighed savnes. Det foreslås, at rekommandationerne opsummeres på max 1 side først i rapporten og endvidere ledsaget af en kort tabelform, eksempelvis som nedenstående:

	TCA	Pregabalin/ gabapentin	SNRI	Lidokain	Opioider
NNT					
NNH					
Tid til effekt					
Anbefaling					

Specifikke bemærkninger

Effekt

Region Hovedstaden bemærker, at det ville være hensigtsmæssigt, hvis et estimat af ”tid til effekt” fremgik af baggrundsnotatet.

Bivirkninger

Flere steder angives den relative risiko for specifikke bivirkninger. Eksempelvis angives risiko for vægtstigning at være 152 gange højere for amitriptylin versus placebo (odds ratio 152,7), og risikoen for mundtørhed 3,89 gange højere amitriptylin versus placebo. Disse tal er vanskelige at fortolke, hvorfor den absolutte risiko vurderes mere relevant.

Opioider og nyrefunktion

I forhold til opioider og nedsat nyrefunktion er der i baggrundsnotatet udelukkende anvendt information fra produktresuméer, og på baggrund heraf er det konkluderet, at der ikke er grundlag for at fremhæve et opioid frem for et andet. Region Hovedstaden bemærker, at dette ikke er i overensstemmelse med den citerede information fra produktresuméerne, hvorfra det kan konkluderes, at bl.a. buprenorfin og fentanyl kan være mere fordelagtige end de øvrige opioider.

Placeboeffekter

I følge den generelle metode for NRL rapporteres så vidt muligt placebokorrigerede effektmål med henblik på at isolere effekten af det undersøgte lægemiddel. Da der især inden for smertebehandling forventes en høj placeboeffekt, ville det være hensigtsmæssigt, at der i NRL omhandlende smertebehandling tillige angives de konkrete placeboværdier, evt. på en VAS-skala eller lignende. Dette vil give en større forståelse for den patientopfattede smertereducerende effekt, hvilket må forventes at kunne kvalificere den praktiserende læges samtale med patienten om seponering af smertestillende lægemidler, hvor forholdet mellem effekt og bivirkninger ikke formodes at være gavnligt.

Gabapentinoider

I de sammenfattede rekommandationer for gabapentinoider angives det i tabellen, at pregabalin og gabapentin rekommanderes til (generelle?) neuropatiske smerter. Baggrundsnotatets evidensgennemgang viser imidlertid, at evidensen for disse præparaters effekt er baseret på behandling af smerter ved postherpetisk neuralgi og smertefuld diabetisk polyneuropati, mens evidensen for andre former for neuropatiske smerter er sparsom. Dette bør fremgå af tabellen.

Referencer:

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.

Med venlig hilsen

Charlotte Pedersen

Konsulent

Enhed for Kvalitet og Patientsikkerhed

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
From: Ann Dalgaard Johnsen
Sent: Thur 19-04-2018 8:04:03
Importance: Normal
Subject: Høringssvar til udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL).
MAIL_RECEIVED: Thur 19-04-2018 8:04:44

Til Sundhedsstyrelsen, IRF

Region Midtjylland har modtaget IRF's høring over udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter til Den nationale Rekommandationsliste (NRL).

Region Midtjylland har en enkelt bemærkning til høringsmaterialet:

S. 50 - Skemaet over rekommandationer for langtidsvirkende opioider: Overvej at tilføje en bemærkning om, at fentanyl plaster kan anvendes, såfremt det ikke er muligt at anvende tabletter (som det står anført i sammenfatningen).

Med venlig hilsen

Ann Dalgaard Johnsen

Farmaceut, Regional Lægemiddelkonsulent

Tel. +45 7841 2061
ann.johnsen@stab.rm.dk

Sundhedsplanlægning

Region Midtjylland

Skottenborg • DK-8800 Viborg

midt
regionmidtjylland

www.rm.dk

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
From: Rikke Balsløw / Region Nordjylland
Sent: Thur 19-04-2018 10:24:44
Importance: Normal
Subject: Høringssvar vedr. neuropatiske smerter
MAIL_RECEIVED: Thur 19-04-2018 10:24:52

Til rette vedkommende

Region Nordjylland har ingen kommentarer til høringen.

Med venlig hilsen

Rikke Balsløw

AC Fuldmægtig

Tlf.: 29629768

r.balsloew@rn.dk

Region Nordjylland
Patientforløb - Planlægning
Niels Bohrs Vej 30
9220 Aalborg Ø
www.rn.dk

Til Sundhedsstyrelsen
Att. Simon Tarp

**Region Sjællands høringsvar vedrørende Den Nationale
Rekommandationsliste - Farmakologisk behandling af
neuropatiske smerter**

Dato: 19. april 2018

Region Sjælland har med interesse læst Sundhedsstyrelsens Nationale
Rekommandationsliste vedr. den farmakologisk behandling af
neuropatiske smerter, og Regionen er enig i behovet for en national
rekommandationsliste på dette område.

KU Kvalitet

Alléen 15
4180 Sorø
Tlf.: 70155000
majat@regionsjaelland.dk

Regionen bemærker, at rekommandationerne vedr. brugen af en række
af lægemidlerne afviger fra nye nationale og internationale vejledninger.

E-mail: majat@regionsjaelland.dk

I fremsendte vejledning er pregabalin, gabapentin (s. 23) og duloxetin (s. 29)
”rekommanderet”, mens tricykliske antidepressiva (TCA) (s. 15) og venlafaxin (s. 29) er
”rekommanderet i særlige tilfælde”. Dette afviger fra nyeste behandlingsvejledning fra Dansk
Neurologisk Selskab ”[Behandling af neuropatiske smerter, 2018](#)”, hvor TCA, gabapentin,
pregabalin og SNRI alle er ligeværdige første valg.

I en internationale vejledning for behandling af neuropatiske smerter, skrevet af internationale
forskere med dansk islæt fra forskningsgruppen i Århus, anbefales TCA som 1. valg. TCA
anbefales også som 1. valg i reviewet *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A
systematic review and meta-analysis* (reference 1 i Baggrundsnotatet), som er udarbejdet af
nogle af verdens førende eksperter på området.

Afslutningsvis gøres der opmærksom på, at der på s. 56 i afsnittet ”Relevante nationale
behandlingsvejledninger” står anført:

*Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV) om behandling af neuropatiske smerter,
udarbejdet under Dansk Neurologisk selskab, senest revideret d. 12.03.2015.*

Vejledningen er senest revideret i februar 2018.

Venlig hilsen

Majda Attauabi
Cand.pharm.

København, den 20. april 2018

Til Sundhedsstyrelsen IRF (irf@sst.dk)

Vedrørende: Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

Høringsvar fra SmerteDanmark (SmDK)

Generelle kommentarer:

SmDK forstår rationalet bag rekommandationerne når disse betragtes på populationsniveau, og vi er enige i mange af rekommandationerne og ligeledes i afgrænsningen af hvilke stoffer, der er medtaget og hvilke stoffer, der kun bør ordineres af specialister.

NRL er primært udarbejdet til at støtte alment praktiserende læger i valget mellem alle tilgængelige lægemidler inden for en definerede lægemiddelgrupper og til udvalgte patientgrupper, i dette tilfælde opioider og sekundære analgetika til behandling af patienter, der lider af kroniske neuropatiske non-cancer smerter. Vi har konstateret, at den overvejende del af de Randomiserede Kliniske Undersøgelser (RCTs), hvis resultater rekommandationer bygger på, er gennemført i patienter med smerter som følge af postherpetisk neuralgi eller diabetisk neuropati. Disse to patientgrupper udgør imidlertid en meget lille del af den samlede patientgruppe, der lider af kroniske neuropatiske non-cancer smerter, og da den eksterne validitet af resultaterne er ukendt, er evidensen svækket.

Vi anerkender, at der på populationsniveau er sparsom evidens for effekten af opioider og mange sekundære analgetika, men da ingen patient er "middel", må man anerkende, at en del af populationen af patienter, der lider af kroniske neuropatiske smerter, vil have en gavnlig effekt af farmakologisk behandling. Vi har derfor med tilfredshed noteret, at specialistgruppen i særlige tilfælde rekommanderer langtidsvirkende morfin, - oxycodon, - tramadol, -tapentadol og -

fentanyl, og på trods af påståede ugunstige forhold mellem effekt og bivirkninger på populations niveau, har anerkendt, at den individuelle patient alligevel kan have stor klinisk effekt af farmakologisk behandling.

Vi frygter imidlertid, at den manglende rekommandation af buprenorfin og hydromorphon kan få den konsekvens, at de alment praktiserende læger generelt vil være utilbøjelige til afprøve disse i tilfælde hvor den gavnlige effekt af de øvrige opioider ikke har oversteget den skadelige.

Analogt frygter vi, at når specialistgruppen rekommander gabapentin, pregabalin duloxetin og kun i særlige tilfælde nortriptylin, amitriptylin, imipramin og venlafaxin kan få den konsekvens, at de alment praktiserende læger generelt vil være utilbøjelige til afprøve disse i tilfælde, hvor den gavnlige effekt af de rekommanderede sekundære analgetika ikke har oversteget den skadelige.

Så længe myndighederne hovedsageligt bygger deres godkendelse af nye lægemidler på efficacy (opgjort populationsniveau) opnået i RCTs, må man acceptere, at det kan være svært at opnå evidens for effekt i den individuelle patient og forudsige hvilket præparater, der i den enkelte patient giver et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger.

Dette er et velkendt vilkår i den kliniske praksis i de tværfaglige smertecentre og blandt erfarne kyndige smertespecialister, og som dagligt oplever, at der er stor variation i effekten af analgetika hos de enkelte individer. Det er i disse situationer smertespecialistens kliniske rationale, at lade patienten afprøve de tilgængelige præparater med løbende vurdering af balancen mellem effekt og bivirkninger (trial & wait ordination), først i stigende doser, herefter helt systematisk præparat for præparat.

Dette bør alment praktiserende læger også kunne gøre.

På vegne af SmerteDanmark



Lona Christrup