



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 Juillet 2006

TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé, B/60 - cip 310 676-2
TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé, B/100 - cip 310 677-9

NOVARTIS PHARMA SAS

Imipramine

Liste I

Date des AMM (Procédure Nationale):

TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé - 25/03/1991, 12/06/2001 (extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"), 14/01/2003

TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé - 27/07/1988, 12/06/2001 (extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"), 14/01/2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Imipramine

1.2. Indications

Tofranil® 10 et 25 mg

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Douleurs neuropathiques de l'adulte.

Tofranil® 25 mg

Algies rebelles.

Tofranil® 10 mg

Énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue.

1.3. Posologie

La prescription des dosages de comprimés (10 ou 25 mg) doit être adaptée à la posologie.

Dépression

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour. La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Algies rebelles

Relais de la voie injectable : 3 à 6 comprimés par jour (soit 75 à 150 mg/j), voire davantage.

Douleurs neuropathiques de l'adulte

Le traitement doit débuter à doses faibles : 10 à 25 mg par jour. La dose est ensuite progressivement augmentée par paliers de 10 à 25 mg toutes les semaines, selon la tolérance. La posologie est individuelle (25 à 300 mg par jour) et une dose quotidienne de 25 à 75 mg est généralement suffisante.

Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace. L'intérêt du traitement doit être réévalué de façon périodique.

Enurésie (à partir de 6 ans)

L'augmentation des doses, si nécessaire, se fera de façon progressive.

De 6 à 12 ans : 1 à 3 comprimés à 10 mg par jour (10 à 30 mg d'imipramine).

Plus de 12 ans : 2 à 5 comprimés à 10 mg par jour (20 à 50 mg d'imipramine).

Les posologies préconisées sont faibles par rapport à celles utilisées dans la dépression. L'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication.

Populations à risque

Le traitement sera débuté chez le sujet âgé à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée. L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les événements indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).

Chez les insuffisants hépatiques et rénaux, il convient de diminuer la posologie.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 1^{er} janvier 2006)

N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
N06A	Antidépresseurs
N06AA	Inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine
N06AA 02	Imipramine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- clomipramine - ANAFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001)
- amitriptyline - LAROXYL : douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte (changement de libellé d'indication du 21.11.2005)
- désipramine - PERTOFRAN (extension d'indication du 12.06.2001, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*), actuellement non commercialisé

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans les douleurs neuropathiques de l'adulte

- carbamazépine - TÉGRÉTOL (extension d'indication du 09.07.2001, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*)

Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- prégabaline - LYRICA

Médicaments indiqués dans un type particulier de neuropathie périphérique

- gabapentine - NEURONTIN : douleurs post-zostériennes
- carbamazépine - TEGRETOL : névralgie du trijumeau et du glossopharyngien
- phénytoïne - DI-HYDAN : névralgie du trijumeau.
- duloxétine - CYMBALTA : douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte (extension d'indication du 04.07.05, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*)

Analgésiques opioïdes

- Tramadol - spécialités indiquées dans le traitement des douleurs modérées à sévères.
- Analgésiques morphiniques

Anesthésiques locaux

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le dossier fourni par la firme repose sur les données bibliographiques anciennes ayant évalué l'efficacité de l'imipramine dans les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques et sur des données issues de comparaisons indirectes permettant de situer l'efficacité des antidépresseurs et des anticonvulsivants dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes.

3.1. Études comparatives versus placebo

Les études comparatives versus placebo publiées (cf. tableau 3) ont évalué l'efficacité de l'imipramine à des posologies allant de 100 à 200 mg/j dans les douleurs neuropathiques diabétiques.

Ces études comportent des insuffisances méthodologiques : choix d'un schéma expérimental en essai croisé (souvent effectué sans période de sevrage intermédiaire), critères de sélection des patients imprécis (concernant notamment l'intensité des douleurs), critères d'évaluation non validés, brièveté de la durée d'évaluation du traitement. Ces insuffisances rendent les résultats de ces études difficilement interprétables.

Dans l'étude randomisée la plus récente (Sindrup 2003) réalisée en cross-over (avec une période de sevrage intermédiaire) ayant comparé l'efficacité de l'imipramine (150 mg/j) et de la venlafaxine (225 mg/j) à celle d'un placebo dans les neuropathies périphériques d'origines diverses (diabétique pour 50% des patients évalués), une amélioration de la symptomatologie douloureuse a été observée sous traitements actifs versus placebo.

Il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 5 semaines.

Il faut regretter l'insuffisance des données dans d'autres types de douleurs neuropathiques que celles d'origine diabétique.

3.2. Données issues de comparaisons indirectes

Les données comparatives indirectes ont été fournies à partir d'études randomisées versus placebo ayant évalué les traitements utilisés comme antalgiques dans les douleurs neuropathiques : antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, désipramine, maprotiline et amitriptyline), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, gabapentine)^{1,2}. Les douleurs neuropathiques les plus étudiées ont été celles observées au cours du diabète et des algies post-zostériennes³.

Une recherche bibliographique systématique (Collins⁴) effectuée à l'aide de bases informatisées (PubMed et MedLine, EMBASE, CINAHL, Sigle, PubMed, The Cochrane Library, The Oxford Pain Relief Database) a porté sur les essais cliniques randomisés, double-aveugle, publiés entre 1984 et 1999, ayant comparé l'efficacité d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants à celle du placebo dans la neuropathie diabétique ou la neuropathie post-zostérienne de l'adulte.

Dans les douleurs neuropathiques diabétiques, douze études ont évalué les antidépresseurs et deux études ont évalué l'association antidépresseur/fluphénazine :

- tricycliques : imipramine (5 études), désipramine (2 études), amitriptyline (1 étude), maprotiline (1 étude),
- ISRS : citalopram (1 étude), fluoxétine (1 étude), paroxétine (1 étude)
- miansérine (1 étude),
- associations : amitriptyline/fluphénazine (1 étude), nortriptyline/fluphénazine (1 étude).

Ces études réalisées en cross-over ont évalué 251 patients au total ; 491 périodes ont été étudiées.

Quatre études ont évalué les anticonvulsivants chez 247 patients au total : phénytoïne (2 études), carbamazépine (1 étude), gabapentine (1 étude); 321 périodes ont été étudiées.

Dans l'algie post-zostérienne, trois études ont évalué en cross-over les antidépresseurs chez 108 patients au total : amitriptyline (2 études), désipramine (1 étude). Une étude réalisée en groupes parallèles a évalué la gabapentine versus placebo (n=229 patients).

Les résultats d'efficacité et de tolérance sont exprimés en NNT¹ et NNH² (tableaux 1 et 2) :

1 NNT : nombre de patients à traiter pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur chez un patient (réduction d'au moins 50% du score d'une échelle évaluant l'intensité de la douleur ou la neuropathie ; auto-évaluation globale ou de la sédation de la douleur modérée à excellente ; pas de douleur ou peu de douleur). Mac Quay et al., 1996

2 NNH : nombre de patients traités requis pour observer un effet indésirable chez un patient.

Tableau 1

	NNT	IC 95%
Neuropathie diabétique		
Antidépresseurs	3,4	2,6 - 4,7
Tricycliques	3,5	2,5 - 5,6
Antiépileptiques	2,7	2,2 - 3,8
Neuropathie post-zostérienne		
Antidépresseurs tricycliques	2,1	1,7 - 3,0
Antiépileptiques	3,2	2,4 - 5,0

Tableau 2

	NNH*	IC 95%	NNH**	IC 95%
Antidépresseurs*	17	10 - 43	2,7	2,1 - 3,9
Tricycliques	14	8,5 - 38	3,2	2,3 - 5,2
Antiépileptiques	-	-	2,7	2,2 - 3,4

* Effets indésirables majeurs; ** Effets indésirables mineurs

Plus récemment, une étude de Sindrup publiée en 2005, dresse la liste des essais randomisés ayant évalué l'efficacité des antidépresseurs versus placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques⁵ (MEDLINE, archives personnelles de l'auteur, études publiées entre 1982 et 2004) :

- douleurs neuropathiques périphériques (n=735),
- algies post-zostériennes (n=258),
- douleurs polyneuropathiques (n=447).

Les résultats ont été exprimés en NNT :

- antidépresseurs tricycliques (excluant les neuropathies liées au VIH) : NNT 2,3 (2,1-2,7)
- ISRS et polyneuropathie diabétique : NNT 6,8 (3,4-441,0).

L'analyse de ces données comparatives indirectes met en évidence une amélioration des douleurs neuropathiques d'origine diabétique et post-zostérienne sous tricycliques chez un patient sur deux à trois traités avec une fréquence d'effets indésirables non négligeable.

3.3. Données de pharmacovigilance

Les principaux effets indésirables de l'imipramine comportent des effets périphériques anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction), adrénolytiques (hypotension orthostatique, impuissance) et des effets sédatifs.

Les notifications spontanées françaises enregistrées du 01 juillet 2000 au 30 juin 2005 dans la Base de Données Internationales concernant les spécialités Tofranil ont été fournies par la firme. Pour la période de référence, l'estimation de l'exposition au traitement calculée à partir des informations fournies par le GERS est de 29 889 patients-années de traitement. Sur cette période, 38 notifications d'événements indésirables ont été rapportées en France : 10 cas graves et 28 cas non graves ont été recueillis.

Les données de pharmacovigilance des spécialités Tofranil n'ont pas entraîné de modification récente du résumé des caractéristiques du produit.

3.4. Conclusion

A défaut de données de comparaisons directes validées par les guidelines européens⁶, le dossier repose sur des données de comparaisons indirectes.

Les études comparatives publiées évaluant l'efficacité de l'imipramine versus placebo dans les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques suscitent des critiques méthodologiques.

Néanmoins, elles permettent de présumer d'une efficacité de l'imipramine (100 à 200 mg/j) sur la symptomatologie douloureuse de la neuropathie diabétique.

L'évaluation ne comporte pas de données d'efficacité de l'imipramine pour des durées de traitement supérieures à cinq semaines dans cette pathologie chronique.

Aucune donnée concernant d'autres types de neuropathies n'a été fournie.

Les données de comparaisons indirectes ne permettent que d'estimer l'efficacité des traitements. Dans les douleurs neuropathiques diabétiques et l'algie post-zostérienne, l'analyse du nombre de patients à traiter (NNT) pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur spontanée chez un patient n'a pas permis de différencier l'activité analgésique des principaux traitements (antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques). La réponse thérapeutique aux tricycliques, souvent incomplète, a concerné un patient sur deux à trois patients traités.

Le profil de tolérance de ces traitements peut en limiter l'utilisation, en particulier chez le sujet âgé : contre-indications liés aux effets anticholinergiques, effets indésirables non négligeables.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs neuropathiques désignent l'ensemble des douleurs liées à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux. Elles peuvent être liées à des lésions du système nerveux périphérique (neuropathie du diabète, algies post-zostériennes, lésions nerveuses traumatiques) ; les causes centrales les plus fréquentes sont les traumatismes médullaires, les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose en plaques. Les tableaux cliniques sont très souvent complexes ; chez un même patient, différents symptômes peuvent co-exister associant douleurs spontanées continues et/ou paroxystiques et douleurs provoquées : allodynies et hyperalgies⁷. Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, ces douleurs peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à court terme est modéré et reste à évaluer dans différents types de neuropathies. Le rapport efficacité/effets indésirables à moyen et long terme (> 3 mois) reste à évaluer.

Des alternatives médicamenteuses de même classe pharmaco-thérapeutique existent.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs neuropathiques représentent un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur fait partie des objectifs du GTNDO¹. L'amélioration du traitement des douleurs neuropathiques participe donc au besoin de santé publique que constitue l'amélioration du traitement de la douleur. Ce besoin est en partie couvert par les traitements disponibles.

Compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'impact de Tofranil en termes de morbidité (y compris de qualité de vie) dans la mesure où :

- les essais ont été essentiellement réalisés versus placebo et pendant une période trop courte pour une approche de santé publique.
- les résultats de l'analyse comparative indirecte ne permettent pas de présumer d'un apport de Tofranil par rapport aux autres spécialités disponibles.

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs

Au vu de ces données la spécialité Tofranil ne devrait pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité Tofranil dans cette indication.

Le service médical rendu par Tofranil dans le traitement des douleurs neuropathiques est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités Tofranil apportent une amélioration du service médical rendu de niveau V par rapport aux autres tricycliques habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{8,9,10,11}

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées en se fondant principalement sur leur étiologie, sur les symptômes présentés par le patient ou sur les mécanismes physiopathologiques. Une approche optimale nécessite la prise en compte de la diversité et de l'importante hétérogénéité des situations cliniques, qui peuvent évoluer dans le temps chez un même patient.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance peut en limiter la prescription. Les répondeurs à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Un traitement par anesthésique local peut être préconisé, en particulier dans les symptômes localisés, voire en traitement adjuvant aux antalgiques prescrits par voie orale. Certes réduits par l'application topique, les risques systémiques des anesthésiques et les risques d'interaction doivent cependant être pris en compte.

Le recours aux opioïdes (morphine orale, tramadol) peut se justifier chez les patients à la phase initiale du traitement, en situation d'échec au traitement, ou en cas de réponse partielle, en particulier lorsqu'une douleur nociceptive coexiste. Les bénéfices à long terme de la thérapie opioïde doivent être pondérés, compte tenu de l'apparition d'hyperalgies induites, de tolérance aux opioïdes, de comportements addictifs.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient peut nécessiter une évaluation régulière et des adaptations de la stratégie thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie sous-jacente.

Le traitement des douleurs chroniques doit souvent comporter une prise en charge non pharmacologique, fondée sur l'utilisation de traitements physiques et/ou psychothérapeutiques.

4.4. Population cible

D'après les données fournies par la firme^{12,13}, la prévalence des douleurs neuropathiques périphériques et centrales pourrait être estimée à 1%, soit environ 600 000 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités Tofranil dans l'extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte".

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

Tableau 3 : Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité de l'imipramine versus placebo

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance (EI)
Kvinesdal ¹⁴ (1984)	Neuropathie diabétique n=15 patients (DID) 12 patients évalués	CO, périodes de 5 semaines. (pas de sevrage intermédiaire) - imipramine (100 mg/jour) - placebo	Echelle à 6 items (investigateur)* Amélioration globale évaluée par l'investigateur (pas d'effet, effet douteux/faible, effet notable)	Pas de différence vs placebo : Amélioration notable : - imipramine 7/12 patients - placebo 0/12 patients	EI : imipramine 12/15 patients, placebo 1/15 patients Arrêt de traitement pour EI : imipramine 1/13 patients
Sindrup ¹⁵ (1990)	Polyneuropathie diabétique n=39 patients 20 patients évalués (17 patients DID)	R, DA, CO, périodes de 2 sem. (pas de sevrage intermédiaire) - imipramine (25-350 mg/jour) - paroxétine (40 mg/jour) - placebo	Echelle à 6 items (investigateur)** Auto-évaluation à 5 items***	Scores médians d'évaluation en fin de période investigateur/patient : - imipramine 1,97/37,0 - paroxétine 3,75/81,5 - placebo 5,75/141,5 Traitements actifs > placebo	Arrêts de traitement pour EI : imipramine 5 patients Sécheresse buccale (évaluée par EVA) sous imipramine
Sindrup ¹⁶ (1992)	Neuropathie diabétique n=22 patients 18 patients évalués (12 patients DID)	R, DA CO, périodes de 2 sem. (pas de sevrage intermédiaire) - imipramine (25-350 mg/jour) - miansérine (60 mg/jour) - placebo	Echelle à 6 items (investigateur)** Auto-évaluation à 6 items**	Scores médians d'évaluation en fin de période investigateur/patient : - imipramine 4,0/4,0 - miansérine 6,25/5,5 - placebo 5,5/5,0 Pas de diff. miansérine vs placebo	EI sous imipramine les plus fréquents : Sécheresse buccale, vertiges, fatigue
Sindrup ¹⁷ (2003)	Neuropathie périphérique n=40 patients 32 patients évalués (neuropathie diabétique 15, idiopathique 11)	R, DA, CO, périodes de 4 sem. (sevrage intermédiaire 1 sem.) - imipramine 150 mg/j - venlafaxine 225 mg/j - placebo	Echelle à 4 items (douleur chronique, paroxysmes, douleur au toucher et douleur à la pression). Score de 0 à 10 pour chaque item Auto-évaluation globale de la douleur****	Amélioration du score total de la douleur sous traitements actifs vs placebo (diminution du score moyen initial de 20%) Pas de différence imipramine vs venlafaxine. NNT - sédation au moins modérée (IC 95%) : - imipramine 2,7 (1,8 - 5,5) - venlafaxine 5,2 (2,7 - 5,9)	Arrêts de traitement pour EI : - imipramine 1 patient - venlafaxine 4 patients EI les plus fréquents : - sous imipramine, sécheresse buccale 12 patients et sueurs 5 patients - sous venlafaxine, fatigue 9 patients

R : randomisé, DA : double-aveugle, CO : cross-over, EI : événement indésirable

* 6 items : douleur, dysesthésie, paresthésie, engourdissement, aggravation nocturne des symptômes, troubles du sommeil
Chaque item est coté de 0 à 2 : 3 points (0=présent, 1=léger à modéré, 2=sévère)

** 6 items : douleur, dysesthésie, paresthésie, engourdissement, aggravation nocturne, troubles du sommeil
Chaque items est coté de 0 à 2 : 5 points (0=présent, 0,5=très léger, 1=léger, 1,5=modéré, 2=sévère)

*** 5 items : douleur, dysesthésie, paresthésie, engourdissement, aggravation nocturne des symptômes, troubles du sommeil
Chaque item est coté à l'aide d'une EVA (100 mm)

**** Auto-évaluation de la douleur : sédation complète, bonne, modérée, légère ou absente, douleur aggravée

-
- ¹ Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
- ² Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM et al. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
- ³ Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004;5:S28-S47
Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases; *Pain medicine* 2004;5:S48-S59
- ⁴ Collins SL, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
- ⁵ Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Jun;96(6):399-409.
- ⁶ Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Intended for the Treatment of Neuropathic Pain. EMEA CHMP/EWP/252/03, 18 November 2004.
- ⁷ Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2005;11:111-122
- ⁸ Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *EMC* 17-023-2005.
- ⁹ Chen H, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004 ;79 :1533-1545
- ¹⁰ Eisenberg E et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(24):3043-52.
- ¹¹ Dworkin RH et al. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
- ¹² EPAR Lyrica
- ¹³ Chong MS et Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(suppl 5):S4-S11. Review
- ¹⁴ Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LA. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984;251:1727-30.
- ¹⁵ Sindrup SH et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain.* 1990;42(2):135-44.
- ¹⁶ Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(3):251-5.
- ¹⁷ Sindrup SH et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003 Apr 22;60(8):1284-9.