

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CAPSAICINA N01BX04**

**(QUTENZA®)**

**Presentata da** Dr. Sergio Mameli – Resp. S.C. Algologia P.O. A.Busino ASL 8 Cagliari

**In data** aprile 2012

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*“La capsaicina 8% per applicazione locale è un trattamento efficace nel dolore neuropatico periferico nei pazienti adulti non diabetici, da solo o in associazione ad altri analgesici. Il suo impiego è di valore aggiunto nei pazienti con dolore neuropatico periferico che non può essere adeguatamente trattato con approcci di prima e seconda linea quali antidepressivi o gabapentina, perché di efficacia inadeguata o per lo sfavorevole profilo di tollerabilità alle dosi richieste per raggiungere l'efficacia. La riduzione del dolore conseguita con l'applicazione dei cerotti di capsaicina 8% è dimostrato essere duratura (fino a 12 settimane), sia come monoterapia che in associazione. Il farmaco non è associato a effetti collaterali sistemici.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il dolore neuropatico periferico ha origine da una lesione primitiva o da una disfunzione nel sistema nervoso periferico. Viene percepito come: “qualcosa che brucia, che punge... una scossa elettrica”, può essere continuo o subcontinuo o presentarsi con esacerbazioni parossistiche, tende frequentemente a cronicizzare ed è di difficile gestione. Le disfunzioni e le alterazioni del sistema nervoso possono produrre sia sintomi di tipo negativo (cioè una riduzione della risposta paragonata a quello che viene definito lo standard normale es: ipoestesia, ipoalgesia) che di tipo positivo (cioè una risposta esagerata paragonata sempre allo standard normale es: disestesia, allodinia).

Nel 2007 è stata condotta un'indagine epidemiologica dall'Istituto EURISKO con l'obiettivo di dimensionare la prevalenza del dolore neuropatico nella popolazione Italiana. Il campione osservato era formato da 15.000 Italiani adulti con dolore neuropatico e/o sintomi associati. Il 4% degli italiani adulti ha dichiarato di soffrire di dolore neuropatico; per lo più donne (72%), in maggioranza nella fascia d'età media cioè adulti/anziani (71% oltre 45 anni) e prevalentemente casalinghe e pensionati (59%) o lavoratori manuali. Per il 65% delle persone si trattava di un dolore severo (VAS= 7-10); il dolore si rendeva responsabile di assenza dal lavoro o di svolgere le consuete attività domestiche ed è stimata una perdita della capacità produttiva/capacità di concentrazione del 40%. Le persone intervistate dichiaravano di non riuscire a condurre una “vita normale”.

L'attribuzione di un costo preciso per il dolore neuropatico, globalmente considerato, non è disponibile e la sua attribuzione risulta quasi impossibile da perseguire per difficoltà tassonomiche.

Ulteriore elemento di confondimento che si presenta alla disamina dei costi, è la presenza delle comorbidità associate al NP, quali ansia e depressione, insonnia e anoressia, che complicano le possibilità di sintesi e incidono profondamente sul bilancio tra efficacia terapeutica e spesa sanitaria. Esempi di dolore neuropatico periferico sono le monoradiculopatie, la nevralgia del trigemino, la nevralgia postherpetica, il dolore da arto fantasma e varie neuropatie periferiche soprattutto quella diabetica.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Dalle Linee Guida European Federation of Neurological Societies:

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

**Tel.** 070-6065336 **Fax:** 070-6065459

**Email:** [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tabella 1 terapia farmacologica delle più comuni e studiate neuropatie periferiche (NP): raccomandazioni d'uso

Eziologia	Prima linea	Seconda o terza linea
Nevralgia post erpetica	Gabapentina Pregabalin TCA Lidocaina cerotti	Oppioidi Capsaicina
Nevralgia del trigemino	Carbamazepina Oxcarbazepina	Approccio chirurgico

Tabella 2 classificazione delle evidenze nella terapia farmacologica delle meno comuni e meno studiate neuropatie periferiche (NP): raccomandazioni d'uso

Eziologia	Livello di efficacia A	Livello di efficacia B	Livello A/B per efficacia scarsa o risultati discrepanti
Neuropatia HIV relata	Capsaicina 8% cerotti	Lamotrigina	Amitriptilina Capsaicina crema Gabapentina Lidocaina cerotti Memantina
Neuropatia post chirurgica o post traumatica			Levetiracetam Capsaicina Gabapentina Propranololo Venlafaxina Topiramato
Neuropatia oncologica	Gabapentina		Valproato
Dolore da arto fantasma	Morfina Tramadolo		Amitriptilina Gabapentina Memantina Mexiletina
Neuropatia multieziologica	Bupropione Levorfanolo	Metadone Nortriprilina Clomipramina	Amitriptilina Destrometorfano Gabapentina Diidrocodeina Venlafaxina Lidocaina cerotti Lamotrigina Mexiletina Nabilone Riluzolo

N.B.: sono comprese forme farmaceutiche non in commercio in Italia (es. lidocaina 5% cerotti) o prive delle indicazioni autorizzate (es memantina).

Operando un confronto tra le linee guida della EFNS e la revisione sistematica delle linee guida NICE, emergono come trattamento di prima linea nel dolore neuropatico persistente, anche periferico, gli antidepressivi triciclici, quali l'amitriptilina per cui AIFA ha esteso l'indicazione al dolore neuropatico sulla base di prove disponibili e di un utilizzo clinico pluridecennale. Sempre come prima linea sono inclusi gabapentina e pregabalin. Il tramadolo dispone di vaste indicazioni riferite a vari stati dolorosi ed è l'unico oppioide utilizzabile per maneggevolezza ed evidenze scientifiche disponibili; è comunque indicato solo come terza scelta in associazione o sostituzione di farmaci di seconda scelta e/o come trattamento temporaneo in attesa di ulteriori valutazioni. Riguardo i trattamenti topici, la lidocaina al 4% è indicata come seconda scelta

Nonostante la disponibilità di RCT, le prove di efficacia a supporto di capsaicina e lidocaina topica nel dolore neuropatico periferico vengono definite dalle LG NICE come "limitate e di qualità metodologica modesta". Le linee guida EFNS includono invece la lidocaina tra le opzioni di prima linea e i patch a base di capsaicina tra le opzioni di seconda/terza linea.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Capsaicina cerotto è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti non diabetici da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del dolore.

#### Somministrazione

Capsaicina cerotto deve essere applicato alle zone cutanee più dolenti (usando fino ad un massimo di 4 cerotti). La zona dolente deve essere stabilita dal medico e deve essere delineata sulla pelle. Il cerotto deve essere applicato sulla cute intatta, non irritata e asciutta e lasciato in sede per 30 minuti per i piedi (ad es. neuropatia associata all'infezione da HIV) e per 60 minuti per altre sedi (ad es. nevralgia post-erpetica). I trattamenti con possono essere ripetuti ogni 90 giorni, in caso di persistenza o di ricomparsa del dolore.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La Capsaicina è un agonista selettivo del recettore vanilloide 1 (TRPV1) localizzato a livello dei nocicettori cutanei, che determina una deplezione dai terminali nervosi sensitivi della sostanza P (neuropeptide implicato nella percezione sensitiva e trasmissione nocicettiva). La liberazione della sostanza P comporta dapprima un'esacerbazione della sensazione dolorosa dovuta ad eccitazione neuronale, seguita da un periodo di analgesia per desensitizzazione recettoriale.

L'efficacia della capsaicina all'8% come trattamento topico veicolato da cerotti è stata valutata in studi clinici randomizzati, controllati, di fase III e II/III, su pazienti con nevralgia post-erpetica o neuropatia HIV-correlata trattati e osservati per un periodo di 8-12 settimane. Per poter condurre gli studi in doppio cieco, sono stati utilizzati come controllo dei cerotti a bassa concentrazione di capsaicina (0,04%). In tutti gli studi l'applicazione del cerotto è stata preceduta da un trattamento con lidocaina al 4% per 60 minuti. Come endpoint primario è stata considerata la variazione media percentuale del punteggio NPRSa (*Numeric Pain Rating Scale*: scala soggettiva di 11 punti in cui un punteggio=0 corrisponde ad assenza di dolore e punteggio =11 corrisponde al massimo dolore possibile) dal basale alla settimana 8 negli studi in pazienti con nevralgia post-erpetica e dal basale alla settimana 12 nei pazienti con neuropatia HIV-correlata.

Nei pazienti affetti da nevralgia post-erpetica, il trial di M. Backonja *et al.*, ha arruolato 402 pazienti per valutare efficacia, tollerabilità e sicurezza di una singola applicazione della durata di 60 minuti nell'arco di 12 settimane. I pazienti, di età compresa tra i 18 e i 90 anni, sono stati inclusi sulla base del punteggio NPRSa (tra 3 e 9), anche se trattati con altra terapia purchè a dose stabile da almeno 21 giorni e con oppioidi se in dose inferiore a 60 mg/die equivalenti in morfina. La valutazione del NPRSa è stata effettuata 14 giorni prima dell'applicazione di capsaicina 8%, al giorno zero, dopo 4, 8 e 12 settimane dimostrando una diminuzione significativa del punteggio della scala del dolore dopo 8 settimane dal trattamento con capsaicina 8% rispetto al controllo, con una differenza percentuale tra i due gruppi di -9,7% ( $p=0,001$ ) mantenuta anche a 12 settimane.

Con lo studio C107 di Simpson *et al.*, è stata arruolata una popolazione di 307 pazienti affetti da neuropatia HIV correlata, si è evidenziata una variazione media percentuale del punteggio NPRS dopo 12 settimane dall'applicazione del cerotto di -12,1% tra il gruppo trattato con capsaicina e il controllo ( $p=0,0026$ ).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono studi di confronto con le alternative terapeutiche di prima e seconda linea ma solo studi vs placebo (capsaicina patch 0,04%) o vs prodotti non disponibili in Italia quali i patch di lidocaina 5%. La superiorità è stata dimostrata in RCT unicamente in confronto al placebo. Le linee guida indicano i patch di lidocaina, quindi una alternativa topica, come prima linea mentre la capsaicina è classificata come terza linea nel trattamento della neuropatia postherpetica; mentre per la neuropatia HIV correlata viene considerato un approccio di prima linea. Per quanto non vi siano effetti collaterali sistemici, il farmaco necessita di un complicato setting di somministrazione: ambiente ospedaliero, speciali precauzioni nell'applicazione e smaltimento, osservazione del paziente nelle due ore successive all'applicazione. L'applicazione da poi luogo ad eventi avversi nel sito di applicazione nell'84% dei soggetti e necessita di rescue therapy per un massimo di 5 giorni con oppioidi a breve durata d'azione a causa del dolore e senso di bruciore causato dalla capsaicina prima della desensitizzazione recettoriale.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Considerato che in una misura compresa fra il 30% e il 50% dei pazienti trattati per dolore neuropatico periferico non rispondono alle terapie di prima e seconda linea o ottengono un controllo del dolore solo a dosaggi elevati che sono associati ad effetti collaterali sistemici, posto che il 20% dei pazienti trattati con TCA, gabapentina e pregabalin va incontro a mancata compliance, che gli oppioidi a lungo termini danno luogo a abuso; la capsaicina offre una opportunità terapeutica da riservarsi ai pazienti con nevralgia periferica post erpetica o di altra origine, purché non conseguente a diabete, non adeguatamente controllati con le opzioni di prima e seconda linea.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

E' necessario precisare che il costo della terapia con capsaicina cerotto non si limita al solo farmaco in quanto nel 50% dei pazienti la terapia è da considerare in associazione ad altra opzione di prima o seconda linea, sono da valutare inoltre i costi del setting assistenziale in quanto il trattamento deve essere effettuato in struttura ospedaliera sotto la supervisione di personale medico e successiva osservazione del paziente.

Categoria	Principio attivo	Specialità	Dosaggio	Costo annuo**
N01BX04: altri anestetici locali	Capsaicina	Qutenza cerotto 179mg € 289,20*	179 mg ogni 12 settimane	€ 1156,80
N03AX12: gabapentin	Gabapentin	Gabapentin 100mg 50cps € 6,00 300mg 50cps € 18,00 400mg 30cps € 12,00	2400 mg al giorno	€ 876,00

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

N03AX16: pregabalin	Pregabalin	Lyrica 25mg 14cps € 5,63 50mg 21cps € 20,60 75mg 14cps € 13,97 100mg 21cps € 30,50 150mg 14cps € 20,85 200mg 21cps € 45,80	300 mg per due volte al giorno	€ 1087,18
N06AA09: amitriptilina	Amitriptilina	Adepril 10mg 30cpr € 0,83 25mg 30cpr € 1,55	25 mg al giorno	€ 18,86
N02AX02CC: tramadolo	Tramadolo	Contramal 100mg 20cps € 8,49	300 mg al giorno	€ 464,83

\*prezzo ex factory: farmaco registrato in fascia H; per i comparator classificati in fascia A è stato riportato il prezzo al pubblico come da CFO accesso del 12 novembre 2012

\*\*considerata la dose media efficace

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni RMP** e monitoraggio per 1 anno.

*In seconda linea per pazienti con dolore persistente per nevralgia post erpetica, non adeguatamente controllato con le opzioni di prima linea (triciclici, antiepilettici, SR inibitori e tramadolo). La prescrizione è limitata alle strutture aziendali dotate di funzione per la terapia antalgica e in grado di garantire la presenza di un anestesista. Monitoraggio per 1 anno con RMP.*

### MOTIVAZIONI

La capsicina offre una opportunità terapeutica per i pazienti con nevralgia periferica post erpetica o di altra origine, purchè non conseguente a diabete, non adeguatamente controllati con le opzioni di prima linea. La prescrizione del farmaco è sottoposta a monitoraggio per 1 anno con RMP.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Simpson DM et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for the treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305-13.
2. Qutenza® European Public Assessment Report EP AR-EMA. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000909/human\\_med\\_001008.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000909/human_med_001008.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
3. Estav Centro – richiesta portale 4510 – 2010.
4. Backonja M et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study, *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1106-12.
5. Kieburtz K et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team, *Neurology.* 1998 Dec;51(6):1682-8.
6. Treede R D et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
7. Premkumar L S et al. TRPV1: A target for next generation analgesic, *Current Neuropharmacology* . 2008, 6, 151-163.
8. O'Connor A B et al. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines, *Am J Med.* 2009 Oct;122(10 Suppl):S22-32. Review.
9. Armstrong P et al. Cost-effectiveness analysis of a new 8% capsaicin patch compared to existing therapies for postherpetic neuralgia, *Current Medical Research and Opinion*, vol.27, No.5, 2011, 939-950
10. Atta N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision, *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1113-1123.