

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LIDOCAINA N01BB02 (VERSATIS®)

Presentata da Dott. Roberto Pisano Direttore della S.C. Anestesia e Terapia Antalgica, Dipartimento Emergenze, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

In data Ottobre 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“rappresenta una valida alternativa ai farmaci oggi utilizzati per il trattamento della nevralgia post-erpetica, coniugando pari efficacia clinica ad un miglior profilo di tollerabilità e sicurezza, inoltre presenta una più rapida insorgenza d'azione garantendo una maggiore aderenza alla terapia”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La nevralgia post-erpetica (NPH) è una condizione morbosa che ha una prevalenza in Europa di 8 casi per 10.000 abitanti, in Italia si calcolano circa 50.000 casi per anno. Dati di letteratura suggeriscono che l'8% della popolazione affetta da Herpes Zoster manifesta NPH della durata di almeno un mese e il 6,2% dei soggetti una NPH della durata di almeno 3 mesi.

Il dolore associato a NPH è di tipo localizzato, pulsante e acuto, spesso associato a parestesie e prurito con un impatto rilevante sulla qualità della vita del paziente.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il gabapentin è indicato negli adulti nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

Schema di somministrazione	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
GABAPENTIN nel dolore neuropatico	300 mg una volta/die	300 mg 2 volte/die	300 mg tre volte/die

Il pregabalin è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.

Il trattamento con pregabalin nel dolore neuropatico può essere iniziato alla dose di 150 mg al giorno suddivisa in due o tre somministrazioni. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno dopo un intervallo da 3 a 7 giorni e, se necessario, può essere aumentata ad una dose massima di 600 mg al giorno dopo un ulteriore intervallo di 7 giorni.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Versatis è indicato per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH).

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

Somministrazione

L'area dolente deve essere ricoperta dal cerotto, applicato una volta al giorno per non più di 12 ore nell'arco delle 24 ore. In totale, non devono essere applicati contemporaneamente più di tre cerotti.

Ciascun cerotto non può essere applicato per oltre 12 ore. L'intervallo libero dalla successiva applicazione deve essere di almeno 12 ore.

Il trattamento deve essere rivalutato dopo 2-4 settimane.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Studio Hans

Studio di fase III, in aperto, multicentrico, della durata di 12 mesi, condotto per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità del cerotto contenente lidocaina al 5% nel trattamento del dolore neuropatico in pazienti affetti da nevralgia post-erpetica.

Lo studio prevedeva la possibilità di una fase di estensione del trattamento fino a oltre 3 anni.

Sono stati arruolati 259 pazienti (161 precedentemente trattati con il cerotto in studio in una precedente sperimentazione e 98 di nuovo arruolamento: naive), di cui 143 hanno completato la fase di trattamento della durata di 12 mesi.

Gli endpoints di efficacia sono rappresentati da: intensità del dolore misurata mediante una scala numerica composta da 11 punti (Numeric rate scale: NRS); sollievo dal dolore misurato mediante una scala verbale composta da 6 punti (Verbal rate scale: VRS); gravità dell'allodinia, intensità del dolore secondo il paziente misurata mediante il questionario "Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)" e miglioramento globale secondo lo sperimentatore valutato mediante il questionario "Clinical Global Impression of Change (CGIC)".

Risultati

Intensità del dolore

Nei pazienti naive si è avuta una riduzione dell'intensità media del dolore da $5,9 \pm 1,4$ punti del basale (sul questionario NRS a 11 punti) fino a $3,9 \pm 1,6$ punti alla 12° settimana, tale riduzione è rimasta stabile alla 52° settimana ($3,9 \pm 2,3$ punti).

Nei pazienti pretrattati, l'intensità del dolore è passata dal $3,9 \pm 1,9$ punti al basale a $3,4 \pm 2,0$ punti alla visita finale.

Sollievo dal dolore

Nei pazienti naive si è raggiunto un sollievo dal dolore di $3,4 \pm 1,1$ punti dopo una settimana di trattamento (sul questionario VRS a 6 punti) fino a $4,0 \pm 1,0$ punti alla 12° settimana.

Inoltre, sono stati osservati una riduzione clinica rilevante della gravità dell'allodinia, un miglioramento del dolore neuropatico misurato con il questionario SF-MPQ e un miglioramento globale secondo il questionario CGIC ai 12 mesi.

I risultati dello studio suggeriscono che il cerotto determini un sollievo dal dolore moderato che si mantiene fino a 12 mesi.

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

Gli eventi avversi registrati sono principalmente relativi a reazioni dermatologiche locali che hanno determinato una interruzione del trattamento nel 5% dei pazienti.

Studio Sabatowski

Si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, in aperto, di estensione dello studio Hans et al del 2009 per ulteriori 3 anni di trattamento, condotto per valutare efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio iniziale e che avevano necessità di proseguire la terapia.

In totale, sono stati inseriti 102 pazienti, di cui 90 sono stati inclusi nell'analisi finale.

Non è previsto un endpoint dal momento che l'analisi dei dati è meramente descrittiva e prende in considerazione le seguenti variabili: gravità dell'allodinia, sollievo dal dolore misurato mediante una scala verbale composta da 6 punti (Verbal rate scale: VRS), miglioramento globale secondo lo sperimentatore valutato mediante il questionario "Clinical Global Impression of Change (CGIC)", miglioramento globale secondo il paziente valutato mediante il questionario "Patient's Global Impression of Change (PGIC), parametri di sicurezza.

Risultati

Dopo 6 settimane è stato raggiunto un sollievo medio dal dolore di $4,3 \pm 0,9$ punti che si è mantenuto nell'arco di 1 anno.

La valutazione del CGIC e del PGIC sono entrambe positive durante tutto lo studio.

In totale, sono stati segnalati 384 eventi avversi (113 lievi e 194 moderati) relativi a 79 pazienti su 102.

Lo studio suggerisce che il cerotto contenente lidocaina al 5% determina una riduzione del dolore nei pazienti con dolore post erpetico localizzato.

È disponibile uno studio randomizzato, in aperto multicentrico, di non inferiorità di efficacia e sicurezza della lidocaina cerotto rispetto al pregabalin in pazienti affetti da NPH.

Il trattamento ha avuto una durata di 4 settimane, con un campione di 98 pazienti: 50 assegnati al braccio di trattamento con il cerotto contenente la lidocaina e 48 a quello di trattamento con il pregabalin.

I pazienti in trattamento con il cerotto potevano applicare fino a 3 cerotti nell'area dolente per un massimo di 12 ore al giorno. I pazienti in trattamento con il pregabalin hanno assunto la prima settimana 150 mg/die, la seconda settimana 300 mg/die, in seguito in caso di mancata efficacia la dose poteva essere aumentata a 600 mg/die.

L'endpoint primario di efficacia dello studio è la riduzione di almeno due punti o un valore assoluto di 4 o meno sulla "Numeric rate scale-3 (NRS)" dopo 4 settimane di trattamento.

Tra gli endpoint secondari sono presenti: variazione assoluta del punteggio NRS-3 rispetto al basale; valutazioni sul dolore più intenso percepito nelle ultime 24 ore mediante una scala numerica a 11 punti, percentuale di pazienti con riduzioni del 30% e del 50% del punteggio NRS-11 rispetto al basale; qualità della vita.

La percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento con il cerotto è stata del 63,3% e del 46,8% con il pregabalin. Il cerotto ha ridotto maggiormente l'intensità del dolore misurato mediante il NRS-3 rispetto al pregabalin. I pazienti trattati con il cerotto raggiungono più velocemente il sollievo del dolore.

Inoltre, i pazienti hanno mostrato un miglioramento in termini di qualità della vita rispetto all'uso del pregabalin.

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

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Nello studio vs pregabalin il cerotto a base di lidocaina ha ridotto maggiormente l'intensità del dolore misurato mediante il NRS-3 rispetto. I pazienti trattati con il cerotto raggiungono più velocemente il sollievo del dolore. Inoltre, i pazienti hanno mostrato un miglioramento in termini di qualità della vita rispetto all'uso del pregabalin.

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

Il cerotto contenente la lidocaina ha mostrato di non essere inferiore al trattamento con il pregabalin in termini di efficacia, permettendo un più rapido raggiungimento del sollievo dal dolore.

Infine, il ricorso a un cerotto con conseguente applicazione locale, permette rispetto alle terapie orali un profilo di sicurezza migliore, una ridotta possibilità di interazioni farmacologiche e un'efficacia non inferiore.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità medicinale	Prezzo al pubblico	Prezzo ex factory
Versatis 10 Cerotti Med 5%	36,45 €	21,87 €
Versatis 30 Cerotti Med 5%	109,35 €	65,59 €
Gabapentin 50 cps 300 mg	18 €	
Pregabalin 56 Cps 300 mg	125,12 €	

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

I pazienti trattati con il cerotto raggiungono più velocemente il sollievo del dolore e hanno mostrato un miglioramento in termini di qualità della vita rispetto all'uso del pregabalin.

9. BIBLIOGRAFIA

1. G. Cruccu, C. Sommer, P. Anand et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. European Journal of Neurology 2010, 17: 1010–1018
2. N. Attala, G. Cruccu, R. Baron et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology 2010, 17: 1113–1123
3. Hans G, Sabatowski R. Binder A. et al. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. Current Medical Research and Opinions 2009, 25(5):1295-1305

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

4. Sabatowski R, Hans G, et al. Safety and efficacy outcome of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. Current Medical Research and Opinions 2012, 28(8):1-10
5. Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin. 2009 Jul;25(7):1663-76.
6. RCP Versatis