

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LIDOCAINA/TETRACAINA ATC N01BB52 (RALYDAN®)

Presentata da Dott. Roberto Pisano Direttore S.C. Anestesia e Terapia Antalgica Azienda Ospedaliera Brotzu

In data giugno 2013

Per le seguenti motivazioni:

Il cerotto medicato contiene una miscela di lidocaina e tetracaina (rapporto 1:1) che richiede tempi ridotti per produrre l'effetto anestetico. Il cerotto ha mostrato una migliore efficacia rispetto alla crema contenente lidocaina e prilocaina negli adulti e nei bambini. Inoltre, tale formulazione permette di raggiungere una maggiore profondità dell'anestesia rispetto al placebo. Infine, il cerotto ha mostrato un buon profilo di tollerabilità.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Un gran numero di procedure cliniche, tra cui prelievo venoso e arterioso, puntura lombare, procedura di collocamento del catetere venoso, piccoli interventi dermatologici, può essere associato a dolore o fastidio. Conseguentemente, il dolore dovuto alla procedura, lo stress e l'ansia associati possono avere un certo impatto su alcuni pazienti. Tali problematiche possono essere gestite mediante il ricorso all'anestesia topica.

Tuttavia, la cute intatta rappresenta una barriera significativa per l'anestesia. Infatti, molti anestetici topici devono essere applicati almeno 45-60 minuti prima della procedura clinica per raggiungere il livello di anestesia desiderato. Inoltre, creme e preparazioni a base di gel possono richiedere l'uso di bendaggi occlusivi.

L'anestesia locale può essere quindi utilizzata per permettere di rendere relativamente indolori interventi quali: iniezioni endovenose, prelievi e posizionamento di cateteri venosi. Può anche essere adatta ad altri tipi di puntura come drenaggio di ascite e amniocentesi.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Attualmente, si utilizzano specialità medicinali contenenti lidocaina o l'associazione lidocaina/prilocaina.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Anestesia superficiale cutanea per iniezioni con ago e in caso di procedure chirurgiche superficiali (quali escissione di varie lesioni cutanee e biopsie da ago) su pelle normale intatta negli adulti.

Anestesia superficiale cutanea per iniezioni con ago e in caso di procedure chirurgiche superficiali su pelle normale intatta nei bambini a partire da 3 anni di età.

Somministrazione

Adulti (compresi gli anziani): da un minimo di 1 a un massimo di 4 cerotti contemporaneamente. Non applicare più di 4 cerotti nell'arco delle 24 ore.

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

Bambini a partire dai 3 anni di età: da un minimo di 1 a un massimo di 2 cerotti contemporaneamente. Non applicare più di 2 cerotti nell'arco delle 24 ore

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia del cerotto medicato contenente lidocaina/tetracaina è stata testata in adulti e bambini che si sono sottoposti a procedure dermatologiche minori o venipuntura, mediante studi clinici randomizzati e in doppio cieco.

Procedure dermatologiche minori

L'effetto analgesico del cerotto medicato contenente lidocaina/tetracaina nelle procedure dermatologiche minori è stato valutato mediante due studi controllati con placebo negli adulti (n=94) e negli anziani (n=74).

L'endpoint primario in entrambi gli studi era l'intensità del dolore misurata mediante la scala VAS (visual analogue scale). Altri endpoints erano: valutazione dell'adeguatezza dell'anestesia da parte del paziente, la valutazione dell'intensità del dolore effettuata dal medico sperimentatore e da un osservatore indipendente e la necessità di ricorrere a una iniezione di lidocaina.

Gli studi hanno mostrato che una singola applicazione di 30 minuti del cerotto medicato contenente lidocaina/tetracaina riduce in modo significativo il punteggio mediano della VAS rispetto al placebo negli adulti (5 mm vs 31 mm; $p<0,001$) e negli anziani (9,5 mm vs 22,5 mm; $p<0,05$).

Il ricorso alla medicazione di emergenza (iniezione di lidocaina) si è resa necessaria meno frequentemente nel gruppo con il cerotto contenente lidocaina/tetracaina rispetto a quello con placebo negli adulti (22% vs 49%; $p<0,008$) ma non negli anziani (35% vs 28%).

L'intensità del dolore valutata dal medico sperimentatore e da un osservatore indipendente è risultata essere a favore del cerotto con lidocaina/tetracaina rispetto a quello con il placebo negli adulti ma non negli anziani.

Procedure di venipuntura

L'efficacia del cerotto contenente lidocaina/tetracaina è stata testata nelle procedure di venipuntura rispetto a placebo e a trattamento attivo in soggetti adulti e bambini/adolescenti.

Pazienti adulti

Sono disponibili tre studi principali, che hanno utilizzati come endpoint primario l'intensità del dolore stabilita dal paziente mediante la scala VAS, altri endpoints comprendevano valutazione dell'adeguatezza della anestesia da parte del paziente o valutazione del dolore secondo il medico sperimentatore o un osservatore esterno.

Il cerotto contenente lidocaina/tetracaina è stato più efficace del placebo nel prevenire il dolore nelle procedure di venipuntura. Il punteggio della scala VAS è stato significativamente inferiore dopo una singola applicazione di 20 minuti del cerotto contenente lidocaina/tetracaina rispetto a quello contenente il placebo. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con il cerotto contenente lidocaina/tetracaina ha segnalato un adeguato sollievo dal dolore rispetto al gruppo trattato con il placebo (59% vs 15%). Relativamente agli altri endpoints secondari, il cerotto contenente il trattamento attivo ha mostrato una maggiore attività analgesica secondo il medico sperimentatore ($p=0,021$) e l'osservatore indipendente ($p=0,015$).

Pazienti pediatrici

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

Negli studi condotti sui pazienti pediatrici, l'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza complessiva del dolore o dalla valutazione del dolore mediante la scala di Oucher effettuata dal paziente o mediante la scala VAS. Altri endpoints comprendono la valutazione della adeguatezza dell'anestesia effettuata dal caregiver, dal medico sperimentatore o da un osservatore indipendente o il successo dell'incannulazione intravenosa al primo tentativo.

Una singola applicazione del cerotto contenente lidocaina/tetracaina ha determinato un punteggio del dolore, misurato con la scala Oucher e VAS, significativamente inferiore rispetto al placebo.

Il cerotto medicato è stato più efficace come anestetico locale nei pazienti pediatrici, rispetto al placebo secondo la valutazione del medico sperimentatore. Inoltre, la capacità anestetica del cerotto medicato, secondo la valutazione dell'osservatore indipendente, è stata superiore rispetto al placebo in modo statisticamente significativo.

Una analgesia adeguata nel paziente pediatrico è stata fornita dal cerotto medicato rispetto al cerotto con placebo sulla base della valutazione del caregiver ($p=0,02$). Tuttavia, la percentuale di successo nell'inserimento della cannula al primo tentativo non è stata differente tra i due gruppi.

Inoltre, è disponibile uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto con la crema contenente lidocaina e prilocaina, condotto su 82 volontari sani, che ha usato come endpoint primario di efficacia l'intensità del dolore misurata mediante la scala VAS.

Il cerotto contenente lidocaina e tetracaina ha determinato un tempo di insorgenza dell'anestesia più breve rispetto alla crema contenente lidocaina e prilocaina. Dopo un'applicazione del cerotto della durata di 10 minuti il 65% dei soggetti arruolati non ha provato dolore rispetto al 42% di coloro che hanno ricevuto l'applicazione della crema per 10 minuti. Tale percentuale è salita al 90% e al 60% dopo 20 minuti di applicazione rispettivamente del cerotto e della crema (vedi tabella).

Gruppo di trattamento	Cerotto lidocaina/tetracaina	Crema lidocaina/prilocaina	p value
10 minuti (20 pz)	65	42	0,059
20 minuti (20 pz)	90	60	0,014
30 minuti (22 pz)	95	64	0,020
60 minuti (20 pz)	95	95	1,000

Tabella 1: endpoint primario

Tollerabilità

Il cerotto medicato contenente lidocaina/tetracaina è generalmente ben tollerato, nel corso degli studi clinici ha mostrato un'incidenza di eventi avversi simile a quella osservata nel braccio di trattamento con il cerotto contenente il placebo. Tuttavia, quando confrontato con il braccio di trattamento con la crema contenente lidocaina/prilocaina, si è osservata un'incidenza di eritema significativamente superiore.

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

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il cerotto contenente lidocaina e tetracaina ha fornito un'anestesia efficace con un tempo di applicazione più breve rispetto alla crema contenente lidocaina e prilocaina, determinando un miglioramento nel tempo di insorgenza dell'anestesia. Da notare che il cerotto con lidocaina e tetracaina ha causato un numero maggiore di eritemi rispetto alla crema lidocaina e prilocaina, questo è verosimilmente dovuto al maggior effetto vasodilatatore della tetracaina .

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

Il cerotto contenente lidocaina e tetracaina determina un'anestesia efficace in un tempo inferiore rispetto a quanto osservato con la crema contenente lidocaina e prilocaina. Inoltre, potrebbe determinare una maggiore vasodilatazione che permetterebbe una più facile identificazione della vena per il la venipuntura.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo (specialità)	Prezzo
Lidocaina+prilocaina (Crema 5 G 2,5+2,5%+2 Cer Occl, EMLA)	12,9 €
Lidocaina (Crema 5 G 40 mg/g Elidoxil)	9,9 €
Lidocaina+tetracaina(1 Cer 70 mg/70 mg, Ralydan)	15 €

Il numero di cerotti per Ralydan e la quantità di crema per EMLA e Elidoxil, variano caso per caso.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

L'efficacia è sovrapponibile ad altri farmaci anestetici locali ma ha un costo più elevato

9. BIBLIOGRAFIA

1. Berman B, Flores J, Pariser D, et al. Self-warming lidocaine/tetracaine patch effectively and safely induces local anesthesia during minor dermatologic procedures. *Dermatol Surg.* 2005 Feb;31(2):135-8.
2. Schechter AK, Pariser DM, Pariser RJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the lidocaine/tetracaine patch for induction of local anesthesia prior to minor dermatologic procedures in geriatric patients. *Dermatol Surg.* 2005 Mar;31(3):287-91.
3. Curry SE, Finkel JC. Use of the Synera patch for local anesthesia before vascular access procedures: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med.* 2007 Sep;8(6):497-502.
4. Masud S, Wasnich RD, Ruckle JL, et al. Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Oct;40(4):510-9.

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

5. Sawyer J, Febbraro S, Masud S, et al. Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. Br J Anaesth. 2009 Feb;102(2):210-5.
6. Singer AJ, Taira BR, Chisena EN et al. Warm lidocaine/tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2008 Jul;52(1):41-7.
7. Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, et al. A randomized controlled trial to evaluate S-Caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. Anesthesiology. 2005 Feb;102(2):403-8.
8. RCP Ralydan
9. Farmadati