

Lidocaína 5% apósito en neuralgia postherpética

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/11/2011

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	5
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	10
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.....	11
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	12
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	14
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	14
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos	14
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.....	15
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales.....	15
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	16
7. ÁREA ECONÓMICA	16
7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales	16
7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios	17
Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Galer et al y el coste del tratamiento, por cada paciente que consiguiera un alivio del dolor como mínimo hasta “dolor moderado” en al menos cinco días de tratamiento, el coste anual estimado sería de 2.847 € (aunque también es compatible con un CEI de 1.898 € y 3796 €) si se utiliza la dosis mínima (1 apósito/día) y de 8.541 € (aunque también es compatible con un CEI de 5.694 y 11.388 €), si se utiliza la dosis máxima (3 apósito/día). Esta última fue la dosis utilizada en todos los ensayos clínicos evaluados.	17
7.2.b- Coste eficacia incremental estudios publicados.....	17
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales	17
7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria	17
No procede.....	17
7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	17
No procede.....	17
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES	18
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta	18
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.....	19
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.....	19
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.	19
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).	19
9.- BIBLIOGRAFÍA	19
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.....	21
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base.....	22
ANEXO APARTADO 5.2.b	23

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lidocaína 5% apósito adhesivo medicamentoso.

Indicación clínica solicitada: Neuralgia postherpética.

Autores / Revisores: Myriam Gallego Galisteo¹, Esther Márquez Saavedra², Emilio Campos Dávila¹.

¹UGC de Farmacia del AGS Campo de Gibraltar.

²UGC de Farmacia del Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Lidocaína 5% apósito adhesivo medicamentoso.

Nombre comercial: Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso.

Laboratorio: Grünenthal Pharma, S.A.

Grupo terapéutico: Denominación: anestésicos locales, amidas Código ATC: N01BB

Vía de administración: Tópica

Tipo de dispensación: Receta

Vía de registro: Registro de Reconocimiento Mutuo con otros miembros de la UE.

Forma farmacéutica y dosis	Presentaciones y precio			
	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (700 mg/apósito)	20	667532	4,23	2,71
	30	667534	4,23	2,71

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo del efecto analgésico local que produce se debe a una estabilización de las membranas neuronales, que se cree que causa regulación a la baja de los canales del sodio, conduciendo a una reducción del dolor.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

- **AEMyPS:** Lidocaína apósito está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia postherpética, NPH).
- **EMA:** No consta su aprobación en la EMA.
- **FDA:** Lidocaína apósito está indicado para el alivio sintomático de la neuralgia postherpética (NPH).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.^(1,2)

Pacientes adultos y ancianos.

El área dolorosa debe cubrirse con el apósito una vez al día, hasta 12 horas, dentro de un período de 24 horas.

Sólo debe usarse el número de apósitos que sean necesarios para un tratamiento eficaz. Cuando sea necesario, los apósitos pueden cortarse en tamaños más pequeños, con tijeras, antes de retirar la lámina de liberación. En total, no deben usarse más de tres apósitos al mismo tiempo.

El apósito debe aplicarse a piel intacta, seca y no irritada (después de la curación del zoster).

Cada apósito debe llevarse durante un tiempo no superior a 12 horas. El intervalo posterior sin apósito debe ser de al menos 12 horas.

El apósito debe aplicarse a la piel inmediatamente después de extraerse del sobre y de retirar la lámina de liberación de la superficie del gel. Deben cortarse con unas tijeras (no afeitarse) los pelos que haya en el área afectada.

El resultado del tratamiento debe reevaluarse después de 2-4 semanas. Si no ha habido respuesta después de este período o si cualquier efecto de alivio sólo puede relacionarse con las propiedades protectoras de la piel del apósito, el tratamiento debe suspenderse, porque los posibles riesgos pueden superar a los beneficios en este contexto. El tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos para decidir si la cantidad de apósitos necesarios para cubrir el área dolorosa se puede reducir o si se puede ampliar el período sin apósito.

No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años, debido a la falta de datos en este grupo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo.

El apósito no debe aplicarse a las membranas mucosas. Debe evitarse el contacto del ojo con el apósito.

El apósito contiene propilenglicol, que puede producir irritación cutánea. También contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente diferidas).

El apósito debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

Se ha demostrado que uno de los metabolitos de la lidocaína, la 2,6 xilidina, es genotóxico y carcinógeno en ratas. Se ha demostrado que los metabolitos secundarios son mutagénicos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En consecuencia, el tratamiento a largo plazo sólo está justificado si hay un beneficio terapéutico para el paciente.

4.4 Farmacocinética.

Absorción

Cuando el apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% se usa de acuerdo con la dosis máxima recomendada (3 apósitos aplicados simultáneamente durante 12 h), alrededor de $3 \pm 2\%$ de la dosis de lidocaína total aplicada está disponible sistémicamente y es similar para las administraciones únicas y múltiples.

Un análisis de cinética de poblaciones de los estudios de eficacia clínica en pacientes con NPH reveló una concentración máxima media de lidocaína de 45 ng/ml después de la aplicación de 3 apósitos simultáneamente 12 h al día después de la aplicación repetida hasta durante un año. Esta concentración está de acuerdo con la observación en estudios de farmacocinética en pacientes con NPH (52 ng/ml) y en voluntarios sanos (85 ng/ml y 125 ng/ml).

Para la lidocaína y sus metabolitos MEGX, GX y 2,6-xilidina, no se encontró tendencia a la acumulación y se alcanzaron las concentraciones en el equilibrio en los primeros cuatro días. El análisis cinético de poblaciones indicó que al aumentar el número de 1 a 3 apósitos aplicados simultáneamente, la exposición sistémica aumentó menos que proporcionalmente al número de apósitos empleados.

Distribución

Después de la administración intravenosa de lidocaína a voluntarios sanos, se observó que el volumen de distribución era $1,3 \pm 0,4$ l/kg (media \pm D.E., n = 15). El volumen de distribución de la lidocaína no mostró dependencia respecto a la edad, disminuye en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y aumenta en los pacientes con enfermedad hepática. A las concentraciones plasmáticas producidas por la aplicación del apósito, aproximadamente el 70% de la lidocaína se une a proteínas plasmáticas. La lidocaína atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica, presumiblemente por difusión pasiva.

Biotransformación

La lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado a varios metabolitos. La principal vía metabólica de la lidocaína es la N-desalquilación a monoetilglicinexilidida (MEGX) y glucinexilidida (GX), que son ambos menos activos que la lidocaína y están disponibles en concentraciones bajas. Estos metabolitos se hidrolizan a 2,6-xilidina, que se convierte en 4-hidroxi-2,6-xilidina conjugada.

El metabolito, 2,6-xilidina, tiene una actividad farmacológica desconocida, pero muestra potencial carcinógeno en ratas. Un análisis de cinética de poblaciones reveló una concentración máxima media de 2,6-xilidina de 9 ng/mL después de aplicaciones diarias repetidas hasta durante un año.

Este hallazgo se confirmó en un estudio de farmacocinética de fase I. No se dispone de datos sobre el metabolismo de la lidocaína en la piel.

Eliminación

La lidocaína y sus metabolitos se excretan por los riñones. Más del 85% de la dosis se encuentran en la orina en forma de metabolitos o principio activo. Menos del 10% de la dosis de lidocaína se excreta inalterada. El principal metabolito en la orina es un conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, que representa alrededor del 70% al 80% de la dosis excretada en la orina. La 2,6-xilidina se excreta en la orina en el ser humano a una concentración de menos del 1% de la dosis. La vida media de eliminación de la lidocaína después de la aplicación del apósito adhesivo en voluntarios sanos es de 7,6 horas. La excreción de lidocaína y sus metabolitos puede retrasarse en la insuficiencia cardíaca, renal o hepática.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Gabapentina	Amitriptilina	Pregabalina	Capsaicina 8%
Presentación	Cap 300 y 400 mg	Comp recubiertos 10, 25, 50 y 75mg	Cap 25, 75, 150 y 300 mg	Parche 8%
Posología	900 – 3600 mg	----	150 – 600 mg	1-4 parche cada 3 meses
Características diferenciales	Indicación aprobada	Indicación aprobada	Indicación aprobada	Indicación aprobada

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA ni del informe CDER de la FDA.

Se realizó una búsqueda en PubMed de los ensayos clínicos randomizados que evaluaran la eficacia de lidocaína en el tratamiento de neuralgia postherpética.

Se localizaron muchos estudios de eficacia y seguridad, la mayoría de ellos no controlados y abiertos, con escasos números de pacientes, variables de eficacia no claras y bastantes deficiencias metodológicas.

A continuación se exponen los ensayos clínicos con metodología y diseño más correcto.

ESTUDIO	TIPO	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	OBJETIVO	VARIABLE PRINCIPAL	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
⁽³⁾ Binder et al. Clin Drug Invest 2009	Multicéntrico, doble ciego y aleatorización según diseño EERW ¹ con duración de 2 semanas	Lidocaína 5% apósito	Placebo	Eficacia y seguridad	Time-to-exit	Intención de tratar y per-protocol
⁽⁴⁾ Galer et al. Pain 1999	Doble ciego, aleatorización según diseño EERW ¹ , <u>crucado</u> , con una duración máxima de 28 días (14 días con lidocaína, 7 días con placebo y 7 días en observación)	Lidocaína 5% apósito	Placebo	Eficacia y seguridad	Time-to-exit	Intención de tratar
⁽⁵⁾ Rowbotham et al. Pain 1996	Aleatorizado, doble ciego, <u>crucado</u> , con una duración de 12 horas	Lidocaína 5% apósito	Placebo	Eficacia	Alivio del dolor según Δ VAS ²	Intención de tratar
⁽⁶⁾ Galer et al. Clin J Pain 2002	Aleatorizado, doble ciego y con duración de 3 semanas.	Lidocaína 5% apósito	Placebo	Eficacia	NPS4, NPS8, NPS10 y NPSNA ³	Intención de tratar
⁽⁷⁾ Baron et al. Curr Med Res Opin 2009	Estudio de no inferioridad Multicéntrico, abierto, aleatorizado y con duración de 4 semanas	Lidocaína 5% apósito	Pregabalina	Eficacia y seguridad	Pacientes con una reducción del NSR-3 > 2 puntos o un valor absoluto ≤ 4 . ⁴	Per-protocol

¹Diseño con metodología **EERW** (*Enriched enrollment with randomized withdrawal*): es la selección exclusiva de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo.

²VAS: Visual Analog Scale. Es una escala visual analógica de medida de intensidad de dolor que cumplimenta el paciente.

³NPS: Neuropathic Pain Scale. Es una escala de medida multidimensional del dolor neuropático.

⁴11 point-NRS: Numerical Rating Scale, es una escala de intensidad de dolor con 11 ítems, en la que 0 es "no dolor" y 10 es "el peor dolor que puedas imaginar".

NRS-3: es el valor medio de los valores diarios de la escala NRS de los últimos tres días de tratamiento.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1.1 Estudios de eficacia controlados con PLACEBO:

Binder et al. Topical 5% Lidocaine (Lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. Clin Drug Invest 2009; 29: 393-408.

Resumen: ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con diseño EERW¹ y dos semanas de duración. Los pacientes aleatorizados eran enfermos respondedores a lidocaína 5% procedentes de un estudio abierto de 8 semanas de duración.

- Nº de pacientes: 71 pacientes
Análisis ITT → 71 (36 Lidocaína 5% vs 35 placebo)
Análisis por protocolo → 34 (17 Lidocaína 5% vs 17 placebo)
- Tratamiento:
 - ✓ **Grupo activo:** Apósito lidocaína 5% durante 2 semanas.
 - ✓ **Grupo control:** Apósito placebo durante 2 semanas.

- **Criterios de inclusión:**
 - Para la inclusión en el estudio abierto de 8 semanas de duración, debían ser pacientes mayores de 50 años, con dolor neuropático de duración superior a 3 meses tras infección por herpes zoster y con una mediana de dolor ≥ 4 en la escala de dolor 11-point NRS.
 - Para la inclusión en la fase de randomización de 2 semanas de duración, los pacientes debían cumplir los criterios de respuesta definidos y haber utilizado los apósitos de forma regular durante las 4 semanas previas a la randomización.
 - Fue permitido el uso concomitante de analgesia a dosis estables.
- **Criterios de exclusión:**
 - ✓ Paciente con hipersensibilidad a lidocaína o anestésico amida local.
 - ✓ Pacientes NPH con presencia de lesiones activas por herpes zoster o dermatitis en lugar afectado.
 - ✓ Bloqueo neurológico o intervención neuroquirúrgica para control del dolor.
 - ✓ Otras fuentes de dolor, alteración hepática o renal.
 - ✓ Uso reciente de inmunosupresores o tratamiento para VIH o cáncer.
 - ✓ Uso concomitante de cualquier analgésico tópico o terapia con lidocaína para NPH.
- Pérdidas: 11 de 36 pacientes en el grupo de lidocaína 5% apósito y 21 de 35 pacientes en el grupo placebo.
- **Tipo de análisis:** FAS (Full analysis set = ITT) y PPS (per protocol set).

Resultados de EFICACIA: Intención de tratar

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (36)	Placebo N (35)	HR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal					
● Mediana Time-to-exit ² (días)	13.5	9.0	1.86 (0.78 – 4.376)	0.1510	--

Resultados de EFICACIA: Por protocolo

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (17)	Placebo N (17)	HR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal					
● Mediana Time-to-exit ² (días)	14	6	3.75 (0.977 – 14.384)	0.0398	--

No se exponen en la tabla las variables secundarias porque en el ensayo se presentan de forma sesgada, sólo se mencionan aquellas en las que lidocaína presenta resultados superiores con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

¹ El diseño del estudio utiliza la metodología **EERW** (*Enriched enrollment with randomized withdrawal*): es la selección de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo.

² **Time-to-exit:** Tiempo (días) hasta la retirada del estudio por ineficacia del tratamiento = Número de días desde la aleatorización hasta que se disminuyó al menos 2 puntos en la escala de alivio de dolor (VRS – 6 puntos), comparado con el valor basal, durante dos días consecutivos de administración del apósito. El dolor basal es el dolor medio en la última semana previa a la aleatorización, teniendo en cuenta que estos pacientes ya estaban en tratamiento con lidocaína apósito en ese momento.

Galer et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 1999; 80: 533-538.

- **Nº de pacientes:** 32. Todos los pacientes pasan por ambas fases de tratamiento y control.
- **Diseño:** Aleatorizado con diseño EERW¹, doble ciego, **cruzado**, controlado con placebo con una duración máxima de 28 días.
- **Tratamiento:**
 - ✓ **Fase activo:** Apósito lidocaína 5% con duración variable (2-14 días).
 - ✓ **Fase control:** Apósito con vehículo (placebo) con duración variable (2-14 días).
- **Criterios de inclusión:** pacientes con una dosis regular de lidocaína apósito durante al menos un mes procedentes de:
 - Uso compasivo en estudio previo abierto.
 - Uso compasivo con prescripción médica en NPH refractaria
- **Criterios de exclusión:** Pacientes sin dolor previo a la aplicación del apósito.
- **Pérdidas:** 1 por incremento de dolor y 1 por enrojecimiento e irritación de la piel.
- **Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

Resultados de EFICACIA (ITT)					
Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (32)	Vehículo N (32)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Variable principal					
• Mediana Time-to-exit ² (días)	> 14	3.8	NC	< 0.001	NC
Resultados secundarios de interés					
• Pacientes con alivio del dolor "moderado" o mayor en al menos 5 días de tratamiento.	29 (91.0%)	13 (41.0%)	50.0% (30.2 – 69.8%)	< 0.05	3 (2-4)

¹ El diseño del estudio utiliza la metodología **EERW** (*Enriched enrollment with randomized withdrawal*): es la selección de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo.

² **Time-to-exit**: Tiempo (días) hasta la retirada del estudio por ineficacia del tratamiento = Número de días desde la aleatorización hasta que se disminuyó al menos 2 puntos en la escala de alivio de dolor (VRS – 6 puntos), comparado con el valor basal, durante dos días consecutivos de administración del apósito. El dolor basal es el dolor medio en la última semana previa a la aleatorización, teniendo en cuenta que estos pacientes ya estaban en tratamiento con lidocaína apósito en ese momento.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio llevaban en tratamiento con lidocaína apósito una media de 3.3 años.

Rowbotham et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain 1996; 65: 39-44

- **Nº de pacientes:** 35
- **Diseño:** Aleatorizado, doble ciego, de diseño cruzado y controlado con placebo.
- **Tratamiento:**
 - ✓ **Fase activo:** 2 sesiones de lidocaína 5% apósito de 12 h de duración cada una.
 - ✓ **Fase control 1:** 1 sesión con placebo apósito de 12 h de duración.
 - ✓ **Fase control 2:** 1 sesión sin tratamiento farmacológico [observación] de 12 h de duración.

Todos los pacientes realizaron las 4 sesiones, cada una de ellas separadas al menos por 72 horas, aunque fueron normalmente programadas con 1 semana de separación entre ellas.
- **Criterios de inclusión:** neuralgia postherpética estable durante al menos 1 mes, presencia de alodinia en torso o extremidades y estado de salud estable.
- **Criterios de exclusión:**
 - ✓ Contraindicación a anestésicos de aplicación tópica.
 - ✓ Neurocirugía o neurectomía como terapia de para la NPH.
 - ✓ Uso de capsaicina y/o corticoides en las dos semanas previas al inicio del estudio. Sí fue permitido continuar con tratamiento concomitante vía oral para el control del dolor neuropático postherpético, incluido analgesia "si precisa", aunque no se permitió iniciar nuevos tratamientos.
- **Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (35)	Placebo N (35)	Observación N (35)	p (Lidocaína – placebo)	p (Lidocaína – observación)	p (Placebo-observación)
- Cambio en VAS (mm)* Desde 30 min hasta 12h desde inicio sesión	ND	ND	ND	< 0.001 a 0.038	0.0001 a 0.021	0.016 a 0.041
- Puntuación Alivio del Dolor Desde 30 min hasta 12h desde inicio sesión	ND	ND	ND	0.033	< 0.0001	0.001

Los resultados se presentan en el artículo únicamente de manera gráfica, lo que hace difícil su interpretación.

* Cambio en VAS (visual analog scale): la intensidad del dolor fue medida con una escala visual análoga en la que 0 es "no dolor" y 100 es "el peor dolor imaginable". Las medidas fueron realizadas antes del inicio de cada sesión y varias veces a lo largo de la sesión (la última, 12h post inicio, momento de retirada del apósito).

El alivio del dolor del apósito de placebo frente a la fase de observación sin tratamiento farmacológico puede deberse a la barrera física del propio apósito que impide un estímulo normal de la piel afectada.

Galer et al. The Lidocaine Patch 5% Effectively Treats All Neuropathic Pain Qualities: Results of a Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, 3-Week Efficacy Study With Use of the Neuropathic Pain Scale. Clin J Pain 2002; 18; 297-301.

- Nº de pacientes: 96 (67 apósito lidocaína 5% y 29 apósito vehículo).
- Diseño: Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con duración de 3 semanas.
- Tratamiento:
 - ✓ **Grupo activo**: Apósito lidocaína 5% durante 3 semanas.
 - ✓ **Grupo control**: Apósito con vehículo durante 3 semanas.
- Criterios de inclusión: presencia de neuralgia postherpética estable en el torso durante al menos 1 mes y presencia de alodinia en el examen físico.
- No criterios de exclusión.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados de EFICACIA

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (67)	Vehículo N (29)	Diferencia de medias (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
- NPS 10, media (de)					
• Basal	51.7 (10.8)	53.8 (9.7)			
• Semana 3	36.4 (17.8)	46.1 (14.4)			
• Cambio basal-sem3	15.3 (17.9)	7.7 (14.2)	7.6 (0.149 – 15.051)	0.043	--
- NPS 8, media (de)					
• Basal	47.5 (11.2)	49.7 (10.0)			
• Semana 3	33.4 (16.8)	43.1 (14.5)			
• Cambio basal-sem3	14.1 (17.4)	6.6 (14.1)	7.5 (0.224 – 14.776)	0.042	--
- NPS NA, media (de)					
• Basal	48,1 (11.5)	48.8 (11.3)			
• Semana 3	33.0 (17.1)	42.1 (14.6)			
• Cambio basal-sem3	15.1 (17.0)	6.8 (14.4)	8.3 (1.120 – 15.480)	0.022	--
- NPS 4, media (de)					
• Basal	53.1 (15.4)	53.4 (13.8)			
• Semana 3	35.0 (20.1)	46.8 (19.1)			
• Cambio basal-sem3	18.0 (20.8)	6.6 (20.8)	11.4 (2.22 – 20.58)	0.013	--

NPS: Neuropathic Pain Scale. Es una escala de medida multidimensional del dolor neuropático desarrollada y validada por este mismo autor en el año 1997. Evalúa 10 cualidades específicas del dolor neuropático mediante 10 ítems, valorados cada uno de ellos en escala de 0 a 10.

NPS 10 = escala de 0 a 100 que evalúa los 10 ítems de la escala NPS.

NPS 8 = escala de 0 a 100 que evalúa 8 de los ítems de la escala NPS.

NPS Nonallodynic Score (NA) = escala de 0 a 100 q evalúa los 8 ítems de la escala NPS que no hacen referencia a la alodinia.

NPS 4 = escala de 0 a 100 que evalúa 4 de los 10 ítems de la escala NPS.

1.2. Estudios de eficacia controlados con PREGABALINA:

Baron 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; 25(7): 1663-1676.

- Diseño: **Estudio de no inferioridad.** Multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado con pregabalina con duración de 4 semanas (fase comparativa). Posteriormente, este estudio continuó con una fase de terapia combinada de 8 semanas y otra fase de desescalada de pregabalina de 4 semanas, cuyos resultados no fueron incluidos en este estudio.
Este estudio incluye pacientes tanto con neuralgia postherpética como con neuropatía diabética, pero presenta los resultados por separado.
- Nº de pacientes: FAS (full analysis set = ITT) → 300 (152 Lidocaína 5% vs 148 Pregabalina)
PPS (per protocol set) → 281 (144 Lidocaína 5% vs 137 Pregabalina)
- Tratamiento:
 - * **Grupo activo**: Apósito lidocaína 5% durante 4 semanas.
 - * **Grupo control**: Pregabalina con titulación 1ª semana 150 mg/día, 2ª semana 300 mg c/12h pudiendo alcanzar 600 mg/día según escala NRS-3>4.
 - “Pick up arm”: brazo de rescate para pacientes con insuficiencia renal (30 < CI Cr < 60 ml/min) en la fase de aleatorización o aquellos que, en tratamiento con pregabalina, hubieran sufrido efectos adversos: Apósito

lidocaína 5% hasta 12 semanas.

- **Criterios de inclusión:**
 - ✓ Pacientes mayores de 18 años con neuralgia postherpética (NPH) o polineuropatía diabética (PND) con escala de valoración de dolor NRS-11 > 4 durante los últimos 3 días.
 - ✓ Aclaramiento renal (CICr) ≥ 60 ml/min, al ser necesario el ajuste de dosis de pregabalina en caso de compromiso de la función renal del paciente. Los paciente con CICr entre 30-60 ml/min son incluidos en el "pick up arm".
 - ✓ Pacientes NPH con dolor neuropático de duración superior a 3 meses, tras infección por herpes zoster.
- **Criterios de exclusión:**
 - ✓ Pacientes NPH con presencia de lesiones activas por herpes zoster, dermatitis en lugar afectado, bloqueo neurológico o intervención neuroquirúrgica para control del dolor.
 - ✓ Aclaramiento renal inferior a 30 ml/min.
 - ✓ Evidencia de otras fuentes de dolor, empleo de tratamientos previos con lidocaína tópica para el tratamiento del dolor neuropático, uso de pregabalina o gabapentina en los últimos 6 meses y uso de algún anestésico local o capsaicina dentro del mes previo al reclutamiento.
 - ✓ Uso concomitante de medicación para el dolor neuropático (antidepresivos no-ISRS, AINE incluyendo inhibidores de la COX2, IMAO, anticonvulsivantes excepto los fármacos de estudio, benzodiazepinas, relajantes musculares, opioides), anestésicos locales, TENS (estimulación eléctrica nerviosa transcutánea).
 - ✓ Existencia de contraindicación para el empleo de los fármacos a estudio o existencia de enfermedad que pudiese interferir en el resultado.
- **Tipo de análisis:** el estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de lidocaína apósitos frente a pregabalina en la población por protocolo. También se presentan en el estudio los datos por intención de tratar, aunque ésta no era la población sobre la que se planeó el análisis estadístico.

Población por protocolo (PP): todos los pacientes randomizados que cumplieron con el protocolo del estudio.

El análisis estadístico realizado para determinar la no inferioridad de lidocaína apósitos es complejo. Como resumen aclarar que establecen que "la hipótesis nula será rechazada si el valor combinado de p fuera menor de 0,0038".

Resultados de EFICACIA: PP (281) para NPH (88) + DPN (193)

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (144)	Pregabalina N (137)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Pacientes con reducción del NSR-3 > 2 puntos o un valor absoluto ≤4 tras 4 sem, n (%)	94 (65,3%)	85 (62,0%)	3,2% ((-8,0)-14,5)	0.00656* Según el análisis estadístico de este estudio, este valor de p no demuestra la no inferioridad de lidocaína	--

Resultados de EFICACIA: PP para NPH (88)

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (45)	Pregabalina N (43)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Pacientes con reducción del NSR-3 > 2 puntos o un valor absoluto ≤4 tras 4 sem, n (%)	28 (62,2%)	20 (46,5%)	15,7% ((-4,9)- 36,3)	Valor no aportado en el estudio	--
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Pacientes con reducción NSR-3>30%, n (%)	26 (57.8%)	21 (48.8%)	8,9% ((-11,8) – 29,7)	> 0,05	--
- Pacientes con reducción NSR-3>50%, n (%)	16 (35.6%)	9 (20.9%)	14,6% ((-3,9) – 33,2)	> 0,05	--

Resultados de EFICACIA: FAS

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (152)	Pregabalina N (148)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Pacientes con reducción del NSR-3 > 2 puntos o un valor absoluto ≤4 tras 4 sem, n (%)	101 (66,4%)	91 (61,5%)	5,0% ((-5,9) - 15,8)	0.00229 Según el análisis estadístico de este estudio, este valor de p demuestra la no inferioridad de lidocaína	--

Resultados de EFICACIA: FAS para NPH (152)

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5%	Pregabalina	RAR (IC95%) Diferencia riesgo	p	NNT (IC 95%)

			absoluto		
% Pacientes con reducción del NSR-3 > 2 puntos o un valor absoluto ≤4.	63,3%	46,8%	ND	ND	--

11 point-NRS: Numerical Rating Scale, es una escala de intensidad de dolor con 11 ítems, en la que 0 es “no dolor” y 10 es “el peor dolor que puedas imaginar”.

NRS-3: es el valor medio de los valores diarios de la escala NRS de los últimos tres días de tratamiento.

Pacientes respondedores: pacientes con una reducción de al menos 2 puntos o un valor absoluto ≤ 4 en la escala NRS-3 tras 4 semanas de tratamiento.

Nota: es importante tener en cuenta que el criterio de inclusión en el estudio es pacientes con un valor de NRS-3 >4 al inicio del tratamiento, por lo que, aquellos pacientes que tras 4 semanas de terapia con lidocaína continúen con prácticamente la misma intensidad de dolor (NRS-3 =4), se consideran respondedores.

* El valor de p expuesto en la tabla es el que aporta el estudio, no el calculado por nosotros según el valor del RAR obtenido por cálculos propios.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los ensayos expuestos cuentan, en general, con muchas limitaciones que debilitan su validez interna:

- 1- Muchos realizan análisis **post-hoc** para la detección de diferencias significativamente estadísticas entre los grupos comparados.
- 2- **Duración** de los estudios: los periodos de estudio del tratamiento (1, 2 ó 3 semanas) parecen insuficientes, ya que, clínicos experimentados aseguran ser necesario tratamientos superiores a 4 semanas en algunas ocasiones para comenzar a obtener resultados. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en muchos de estos estudios, los pacientes provenían de un tratamiento previo con lidocaína apósito, lo que hace más difícil la interpretación de los resultados.
- 3- Variable principal: **Time-to-exit**. Número de días desde la aleatorización hasta que se disminuyó al menos 2 puntos en la escala de alivio de dolor (VRS – 6 puntos), comparado con el valor basal, durante dos días consecutivos de administración del apósito. Cuenta como dolor basal el dolor medio en la última semana previa a la aleatorización. Limitación: no es una variable clínicamente relevante porque no evalúa directamente el porcentaje de pacientes con cambio en la escala de dolor, ni si quiera la media del cambio en la escala, sino que mide indirectamente la eficacia, a través de un número de días hasta la pérdida de eficacia. Además, esta variable no permite conocer qué sucede con los pacientes que abandonan el estudio por causas diferentes a la pérdida de eficacia, por ejemplo efectos adversos, ¿a ellos se les excluye del análisis?. En otros ensayos se utilizan variables poco definidas o concretas (cambio en valor del VAS) o incluso poco exigentes, como en el caso del estudio de Baron et al.⁹
- 4- **Diseño EERW:** “Enriched enrollment with randomized withdrawal”. Es la selección de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo. Limitaciones:
 - a. El paciente es capaz de reconocer cual es la fase placebo por falta de efecto del fármaco. Además, al ser seleccionados sólo los pacientes respondedores, los resultados no pueden ser extrapolados a toda la población.
 - b. Este diseño hace que no sea posible la interpretación de los resultados de una forma independiente al resto de estudios implicados.
 - c. Este diseño, además, dificulta la definición de la población de elección para este tipo de tratamiento.
La ausencia de un periodo de lavado en los pacientes que ya estaban siendo tratados con lidocaína hace evidente qué pacientes inician en el grupo placebo, ya que estos reciben información al inicio mientras que el grupo activo no.
- 5- Estudios **abiertos:** Los ensayos no ciegos cuentan con el riesgo de sesgar los resultados obtenidos.

- 6- En algunos de los ensayos se presentan los resultados sólo de forma de gráfica, no aportando los valores numéricos, lo que hace difícil la interpretación. En otros, se exponen sólo los resultados de las variables favorables a lidocaína.
- 7- Terapia analgésica concomitante: Si bien en algunos ensayos el uso de analgesia tópica u oral era motivo de exclusión, en otros sólo el uso de analgesia tópica no estaba permitida y sí era posible el uso de analgesia oral, incluidos los ISRS, lo que podría representar un sesgo en los resultados de las variables medidas.
- 8- Financiación de los ensayos: Es usual y lógico encontrar que los estudios pre-comercialización de un fármaco estén financiados por la industria farmacéutica, pero en este caso también sería deseable disponer de ensayos post-comercialización que se hubieran realizado sin la subvención de los laboratorios que lo comercializan.

- Comentarios:

Si bien es sabido que existen otros fármacos de diversos grupos (antidepresivos, antiepilépticos, opiáceos, etc) que son eficaces para el alivio de la neuralgia postherpética, casi todos los ensayos clínicos encontrados son únicamente frente a placebo. Entre éstos, los resultados revelan que la eficacia, cuando es estadísticamente significativa frente a placebo, es de poca relevancia clínica en cuanto al alivio del dolor (y además en una población de los estudios "enriquecida" que consiste únicamente en pacientes previamente respondedores) y, en otros casos, ni siquiera se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre el placebo y la lidocaína.

Se observan también deficiencias en el diseño de los estudios, tales como la escasa duración del ensayo, la evaluación de los informes de dolor de los pacientes mediante evaluaciones subjetivas (como la escala de alivio del dolor de seis puntos y la Escala Analógica Visual excesivamente variable), o el comentado reclutamiento homogéneo mediante el denominado diseño EERW (tal y como se explica en el apartado de validez).

En el único ensayo de no inferioridad encontrado, no ciego, frente a otro fármaco considerado de primera línea (pregabalina), se demuestra la no inferioridad en el total de pacientes (neuralgia postherpética y polineuropatía diabética (cuya indicación no está aprobada)), pero no logran demostrar la no inferioridad de lidocaína frente a pregabalina en el subgrupo de los pacientes con neuralgia postherpética.

- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los ensayos con diseños EERW dificultan la definición de la población de elección para este tipo de tratamiento, es decir, no es extrapolable a la población general los resultados obtenidos.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

⁽⁸⁾ **Khaliq W et al. Lidocaína tópica para el tratamiento de la neuralgia postherpética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.**

Según esta revisión, no existen pruebas suficientes para recomendar la lidocaína tópica como agente de primera línea en el tratamiento de la neuralgia postherpética con alodinia. Debe iniciarse una investigación adicional sobre la eficacia de la lidocaína tópica para otros trastornos por dolor neuropático crónico, y también para comparar las diferentes clases de fármacos (p.ej., anestésicos tópicos versus antiepilépticos).

⁽⁹⁾ **Finnerup NB et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010; 150: 573-81.**

En el año 2005, Finnerup y col (Pain 2005 y actualizado en Pain 2010), hicieron una importante revisión clínica basada en la evidencia científica sobre 105 estudios randomizados, doble ciego y controlados, en dolor neuropático, obtenidos de una búsqueda en Medline, EMBASE y la Base de datos de la Cochrane. Tomando como referencia el NNT y el NNH, compararon eficacia y seguridad, tratando de diseñar un ALGORITMO para dolor neuropático. Las recomendaciones fueron las siguientes:

- Los tricíclicos se posicionan con el mejor NNT junto a la pregabalina y gabapentina en el primer escalón analgésico. Para el dolor neuropático localizado (neuralgia postherpética), sitúan como primer escalón analgésico la lidocaína apósito, como analgésico tópico. Como fármacos de 2º escalón estarían duloxetina o venlafaxina, pero en sujetos mayores o sin tolerabilidad con los tricíclicos, serían la primera opción. Los opioides en 3ª línea analgésica.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica Clínica

⁽¹⁰⁾ **EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision.**

En 2010, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) revisó las directrices publicadas en 2006 sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático.

Recomienda los antidepresivos tricíclicos o gabapentina / pregabalina como agente de primera línea para la neuralgia postherpética. Afirma que la lidocaína tópica tiene nivel de evidencia A, aunque con menor consistencia en los resultados, ya que, sólo se ha evaluado en pacientes con alodinia en estudios a corto plazo, que utiliza una fase de enriquecimiento o son análisis post hoc de grandes ensayos. Sin embargo, debido a la excelente tolerabilidad, este tratamiento puede ser preferible en los ancianos, particularmente en aquellos en los que se necesite evitar los efectos adversos sobre el sistema nervioso central que presentan los fármacos orales.

⁽¹¹⁾ **Dworkin RH, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. Mayo Clin Proc 2010; 85 (3) (suppl): S3-S14.**

Una de las últimas guías a nivel internacional ha sido la de Dworking y col, en representación del grupo de expertos en dolor neuropático de la IASP (Sociedad Internacional del Dolor), que ha llevado a cabo una puesta al día sobre las recomendaciones en el manejo de dolor neuropático, sobre todo periférico, basándose en la evidencia. Los autores destacan la escasez de trabajos comparando fármacos entre sí. Los criterios seguidos: grado de eficacia del fármaco, seguridad, tolerabilidad, facilidad de manejo, impacto en la calidad de vida del paciente y el coste asociado a la terapia. Entre las recomendaciones sugeridas destacan varias:

- Como 1ª línea de tratamiento incluye a aquellos fármacos que hayan demostrado su eficacia clínica en diferentes ensayos randomizados y controlados (nivel de evidencia grado A) y además estos resultados coincidan con la experiencia clínica de los expertos. Entre ellos incluye los antidepresivos tricíclicos, los ISRN (duloxetina y venlafaxina para polineuropatía diabética), los alfa2delta ligandos de los canales de calcio (pregabalina y gabapentina) y la **lidocaína tópica** (para NPH). De esta última, comenta que es más adecuada para el dolor neuropático localizado y parece que no aporta beneficios en el dolor de origen central.
- Los opioides (morfina, oxicodona, metadona) y tramadol están considerados como 2ª línea, aunque en determinadas circunstancias pueden ser considerados como primera línea de tratamiento. La 3ª línea viene recomendada por fármacos con ensayos controlados y grado de evidencia B, junto a la experiencia clínica de los autores, como es el caso de la capsaicina crema, mexiletina o antagonistas de los receptores NMDA, si bien pueden ser utilizados como segunda línea en ciertas situaciones específicas.

⁽¹²⁾ **Moulin DE, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12(1): 13-21.**

El grupo de Moulin y col, publicó en 2007, en forma de guía clínica, las recomendaciones farmacológicas generales sobre manejo del dolor neuropático crónico de la Sociedad

Canadiense de Dolor, según evidencia científica. Tuvieron en cuenta: efectividad analgésica según grado de evidencia (1B o mejor), tolerabilidad, facilidad de manejo y coste-efectividad. Como recomendaciones estaban:

- Como agentes de 1ª línea analgésica en dolor neuropático periférico: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) o los antiepilépticos como la gabapentina y pregabalina. Si falla el fármaco utilizado o no se tolera alguno de ellos, se recomienda probar con un fármaco del otro grupo.

- En 2ª línea estarían los antidepresivos inhibidores selectivos de la serotonina, como la venlafaxina y duloxetina (para neuropatía diabética). Aquí también sitúan los **apósitos de lidocaína** para el dolor neuropático localizado, como el de la neuralgia postherpética. En concreto, consideran que es un fármaco adecuado en segunda línea, especialmente en pacientes ancianos con neuralgia postherpética, debido a su buen perfil de efectos adversos.

- La 3ª línea la ocupan los opioides, como el tramadol y la oxicodona, para el dolor moderado o intenso.

(13) Martínez-Salio A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Med Clin 2009; 133(16): 629-36.

Es un documento de consenso sobre dolor neuropático redactado por representantes de 7 sociedades científicas españolas (Neurología, Neurocirugía, Sociedad Española del Dolor, Traumatología, Reumatología, Rehabilitación y Médicos de Atención Primaria).

En neuralgia postherpética sitúan como 1ª línea analgésica a los antidepresivos tricíclicos y a los gabapentinoides (recomendación con grado de evidencia A). Consideran que la lidocaína tópica, a pesar de su menor eficacia, por su buen perfil de efectos adversos, podría ser un fármaco a probar en ancianos y en pacientes con alodinia o áreas dolorosas de pequeño tamaño (recomendación con grado de evidencia B).

- Evaluaciones previas por organismos independientes

(14) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. Marzo 2010

El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) publicó, en marzo de 2010, una guía para el manejo del dolor neuropático. En ella recomienda el uso de amitriptilina o pregabalina como tratamiento de primera línea, y considerar combinar ambos fármacos o cambiar por un fármaco de segunda línea (duloxetina, tramadol) en caso de ineficacia.

La lidocaína tópica es considerada tratamiento de tercera línea y se recomienda su uso en casos de dolor localizado en pacientes con intolerancia a la vía oral.

(15) Scottish Medicines Consortium. Lidocaine 5% medicated plaster (Versatis®). Grunenthal GmbH. No. (334/06). 2008.

Acepta el uso restringido de lidocaína 5% apósito para el tratamiento del dolor neuropático asociados a una infección previa por herpes zoster, aunque restringido a aquellos pacientes que no toleran la terapia sistémica de primera línea o ésta no ha sido eficaz.

Este uso restringido se debe a que los datos comparativos limitados sobre el uso de lidocaína 5% apósito hace que su efectividad no esté clara.

(16) Lidocaine 5% plaster. MTRAC Verdict & Summ 2010; (1).

El boletín "Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee" (MTRAC), en su escala de evaluación de Q1 (fuerte evidencia + primera línea tto) a Q4 (evidencia poco consistente y situado por detrás de otras líneas de tto), califica la lidocaína 5% apósito como Q4, pues considera inconsistentes los resultados obtenidos en los ensayos y la relega a un papel alternativo cuando otras opciones de tratamiento no sean posibles.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son la reacción en el lugar de aplicación. Todos los ensayos estudiados concluyen que el medicamento fue bien tolerado, sin casos de efectos secundarios graves.

En las tablas adjuntas se expone la incidencia de efectos adversos comparada con el control en aquellos ensayos clínicos en los que se han recogido datos de seguridad. Los datos descritos en las tablas reflejan la exposición de lidocaína 5% apósito para la indicación NPH al menos expuestos durante 2 semanas en estudios controlados. Entre ellos, sólo aparecen diferencias significativas en los casos en los que la lidocaína 5% apósito se ha comparado con pregabalina.

Binder et al. Topical 5% Lidocaine (Lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. Clin Drug Invest 2009; 29: 393-408.

Resultados de SEGURIDAD

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (36)	Placebo N (35)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Nº pacientes con EA relacionados con fármacos, n (%)	1 (2.8)	1 (2.9)	- 0.1 ((-7.8) - 7,6)	>0,05	--

Galer et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 1999; 80: 533-538.

Resultados de SEGURIDAD

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% N (32)	Placebo N (32)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Reacción en el sitio de administración, n (%)	9 (28.1)	11 (34.4)	- 6.3 ((-28,9)-16.4)	> 0.05	--

Baron 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; 25(7): 1663-1676.

Resultados de SEGURIDAD

Variable evaluada en el estudio	Lidocaína 5% NPH + PND N (155)	Pregabalina NPH + PND N (153)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Nº de efectos adversos (EA)	48	194	NC	NC	NC
Nº pacientes con EA	29 (18.7%)	71 (46.4%)	- 27,7% (-37,7 - (-17,7))	<0,0001	- 4 (- 6 - (-3))
Nº EA relacionados con fármacos	16	161	NC	NC	NC
Nº pacientes con EA por fármacos	9 (5.8%)	63 (41.2%)	- 35,4% (- 44.0 - (-26,8))	<0,0001	- 3 (- 4 - (-3))
Nº EA graves	3	1			
Nº EA graves relacionados con fármacos	1	1			
Interrupción por EA	9 (5.8%)	39 (25.5%)	- 19,7% (- 27.5 - (-11,9))	<0,05	- 6 (-9 - (-4))
Interrupción por EA relacionados con fármacos	4 (2.6%)	36 (23.5%)	- 20,9% (- 28.1 - (-13,8))	<0,05	- 5 (-8 - (-4))

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

En el anterior apartado se han dado datos de seguridad de los ensayos clínicos en los que la seguridad se encontraba entre las variables secundarias. A continuación se exponen los resultados del estudio de Rowbotham et al.⁵ en el que, además de las variables de eficacia anteriormente comentadas, se realizaron determinaciones de los niveles sanguíneos de lidocaína tras su administración en apósito.

Rowbotham MC et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain 1996; 65(1): 39-44.

La concentración mínima normal con efecto antiarrítmico de la lidocaína en la circulación venosa es de 1.000 – 1.500 ng/mL.

En este estudio, expuesto con más detalle en el apartado 5.1, se determinaron los niveles sanguíneos de lidocaína antes de la administración y tras 1, 4 y 6 horas de aplicación del apósito.

Los niveles máximos alcanzados fueron tras 6 horas de aplicación, siendo el valor más elevado 104 ng/mL, superando los 40 ng/mL en 13 de las 46 sesiones en las que se realizaron las determinaciones.

No se determinaron niveles tras las 12 horas de administración, que es la pauta posológica recomendada, ni los niveles acumulados tras varios días de administración consecutivos.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El apósito no debe aplicarse a las membranas mucosas. Debe evitarse el contacto del ojo con el apósito.

El apósito contiene propilenglicol, que puede producir irritación cutánea. También contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente diferidas).

El apósito debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

Se ha demostrado que uno de los metabolitos de la lidocaína, la 2,6 xilidina, es genotóxico y carcinógeno en ratas. Se ha demostrado que los metabolitos secundarios son mutagénicos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En consecuencia, el tratamiento a largo plazo sólo está justificado si hay un beneficio terapéutico para el paciente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios de interacción. No se han observado interacciones clínicamente relevantes en estudios clínicos con el apósito.

Como las concentraciones plasmáticas máximas de lidocaína observadas en ensayos clínicos con el apósito fueron bajas, es poco probable una interacción farmacocinética clínicamente relevante.

Aunque normalmente la absorción de lidocaína por la piel es baja, el apósito debe usarse con precaución en los pacientes que reciben medicamentos antiarrítmicos de clase I (p. ej., tocainida, mexiletina) y otros anestésicos locales, porque no puede descartarse el riesgo de efectos sistémicos aditivos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

La lidocaína atraviesa la placenta. Sin embargo, no existen datos suficientes sobre la utilización de lidocaína en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna. Sin embargo, no hay estudios acerca del apósito adhesivo en mujeres en la lactancia. Como el metabolismo de la lidocaína se produce de forma relativamente rápida y casi completamente en el hígado, se espera que sólo se excreten niveles muy bajos de lidocaína en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Es poco probable un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, porque la absorción sistémica es mínima.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Como hemos visto en el apartado de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, la mayoría de ellas han situado los apósitos de lidocaína como segunda línea de tratamiento, al igual que la duloxetina (aunque ésta sólo tiene autorizada la utilización en neuropatía diabética), tras fracaso a los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos (gabapentina, pregabalina), aunque en algunos casos la consideran de primera elección, como en los pacientes ancianos en los que se quieran evitar los efectos adversos de los fármacos de primera elección orales. Por todo ello, en la tabla de comparación de costes se han incluido fármacos orales de primera elección y la duloxetina que sería segundo escalón.

	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	MEDICAMENTOS			
	Lidocaína 5% Apósito	Amitriptilina 25 mg comp	Gabapentina 300 mg cap	Duloxetina 60 mg cap
Precio unitario (PVL+ IVA)	2,6 €	0,023 €	0,12 €	1,18 €
Posología	1 a 3 apósitos / día	75 mg / día	900 - 3.600 mg / día	60 - 120 mg / día
Coste día	2,6 a 7,8 € / día	0,069 € /día	0,36 – 1,44 €	1,18 – 2,36 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	949 a 2.847 € (1 a 3 apósito/día)	25,2 €	131,4 – 525,6 €	430,7 – 861,4 €
Costes asociados	-	-	-	-
Coste global o coste global tratamiento/año	-	-	-	-
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 923,8 € para dosis mínima (1 apósito lidocaína/día) + 2.821,8 € para dosis máxima (3 apósito lidocaína/día)	-	+ 106,2 – 500,4 €	+ 405,5 – 836,2 €

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Para el cálculo del coste eficacia incremental, hemos utilizado los datos del único ensayo clínico en el que se ha podido calcular el NNT, que es un ensayo frente a placebo. No se ha podido utilizar los datos del ensayo frente a pregabalina porque no consiguen encontrar diferencias significativas en pacientes con NPH y, por tanto, no es posible el cálculo del NNT.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
⁽⁴⁾ Galer et al. 1999	Secundaria	% pacientes con alivio del dolor "moderado" o mayor en al menos 5 días de tratamiento	Placebo	3 (2-4)	949 € (dosis mín)	2.847 € (1.898 € – 3.796 €)
					2.847 € (dosis máx)	8.541 € (5.694 € - 11.388 €)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Galer et al y el coste del tratamiento, por cada paciente que consiguiera un alivio del dolor como mínimo hasta "dolor moderado" en al menos cinco días de tratamiento, el coste anual estimado sería de 2.847 € (aunque también es compatible con un CEI de 1.898 € y 3796 €) si se utiliza la dosis mínima (1 apósito/día) y de 8.541 € (aunque también es compatible con un CEI de 5.694 y 11.388 €), si se utiliza la dosis máxima (3 apósito/día). Esta última fue la dosis utilizada en todos los ensayos clínicos evaluados.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado que compara el fármaco evaluado con pregabalina¹⁷. En este estudio se concluye que lidocaína 5% apósito es costo-efectiva frente a pregabalina. Al respecto quisiéramos reseñar que es un estudio financiado por Grünental, compañía comercializadora de Versatis ©, y que se basa en una efectividad de lidocaína apósito que, tras el análisis realizado en el apartado 5.1, carece de una evidencia fuerte debido a la metodología realizada y a la falta de estudios comparativos con otras alternativas.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
-	-	-	-	-

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

- Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

El dolor de origen neuropático es complejo y, en la actualidad, supone uno de los mayores desafíos en el manejo del dolor crónico. La neuralgia postherpética constituye la complicación más frecuente de la infección por el virus del herpes zoster. Se cree que el dolor es causado por una inflamación y lesión viral de las fibras aferentes primarias de los nervios sensitivos y de la médula espinal.

Lidocaína 5% tópica en apósito podría suponer un cierto beneficio en el tratamiento local de la neuralgia postherpética, pero analizando los estudios publicados, encontramos que la evidencia de esta afirmación es débil, pues está basada en pocos estudios, de corta duración y con sesgos reseñables en el diseño de la mayoría de ellos. La eficacia, cuando es estadísticamente significativa frente a placebo, es de poca relevancia clínica (en una población "enriquecida" consistente únicamente en pacientes previamente respondedores), y en otros casos incluso no alcanza la significación estadística frente al placebo.

Las diferentes recomendaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico coinciden en señalar a los antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina) y los antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) como los tratamientos de primera elección⁹⁻¹⁴. Sin embargo, no encontramos ensayos comparativos directos de lidocaína 5% apósito frente a estos fármacos para establecer su posible lugar en la terapéutica. En el único ensayo de no inferioridad encontrado, frente a pregabalina, lidocaína sólo demuestra la no inferioridad en el grupo de pacientes que incluye tanto enfermos con neuralgia postherpética como con polineuropatía diabética (cuya indicación no está aprobada) y además en el análisis por intención de tratar, que no era la población sobre la que se había diseñado el estudio. Así, no consigue demostrar la no inferioridad en el análisis por protocolo (para el cual estaba diseñado el estudio), ni en el grupo de pacientes combinados (neuralgia postherpética y/o polineuropatía diabética), ni en el subgrupo de neuralgia postherpética. Por todo ello, no se tiene la evidencia suficiente para decir que lidocaína 5% apósito es no inferior a pregabalina.

Con respecto a la seguridad, lidocaína 5% apósito es un fármaco bien tolerado, si bien los efectos adversos más frecuentes son la reacción en el lugar de aplicación: eritema, erupción, prurito, quemazón, etc. Todos los ensayos estudiados concluyen que el medicamento fue bien tolerado, sin casos de efectos secundarios graves.

En cuanto a su posible promoción como uso en terapia combinada con otros fármacos, no hay aún ningún ensayo de suficiente calidad metodológica en el dolor neuropático que nos permita saber si un paciente se puede beneficiar más de empezar el tratamiento con una terapia combinada o si, ante el fracaso del fármaco de elección en monoterapia, estaría indicado cambiar a otro fármaco o utilizar una combinación. Existen datos publicados sobre terapia combinada de pregabalina y lidocaína en caso de ineficacia de la monoterapia con cualquiera de ellos, pero se trata de un estudio de baja calidad metodológica (abierto, no aleatorizado ni controlado), por lo que no es posible sacar conclusiones fiables¹⁸. Así, no disponemos de datos que nos confirmen una mejor respuesta de los pacientes con una terapia combinada, pero sí que se ha constatado un incremento de la incidencia de efectos adversos. Por ello, actualmente no se puede recomendar la terapia combinada como inicio del tratamiento. Serían necesarios y deseables ensayos bien realizados, con un tamaño muestral adecuado, un tiempo de seguimiento suficiente y unas variables principales apropiadas, para que se nos permita conocer cuál es el lugar en la terapéutica de las diferentes terapias combinadas¹⁹.

Respecto al coste, como la única comparación directa posible actualmente es frente a placebo, hemos de decir que lidocaína 5% apósito es un medicamento de elevado coste, pues supondría entre 2.847 € y 8.541 € el tratamiento anual para que un paciente consiguiera un alivio de dolor hasta dolor moderado en al menos cinco días de tratamiento, según el estudio de Galer et al⁴.

Teniendo todas estas razones en cuenta, no consideramos razonable recomendar el uso de lidocaína tópica como tratamiento de primera línea para la neuralgia postherpética. Se requieren

estudios adicionales para comparar la lidocaína 5% apósito con otros fármacos en el tratamiento de la neuralgia postherpética.

Sin embargo, y debido a su buena tolerabilidad, sí podría beneficiar a aquellos pacientes que sean refractarios o intolerantes a los tratamiento actualmente recomendados en primera línea (antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos) o en los que la administración oral sea imposible o comprometa la adherencia al tratamiento.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: (marcar con una X):

- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital
- B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica

Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción

Condicionalidad a un protocolo

Método de seguimiento de las condiciones de uso

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Versatis® (Lidocaína 5% apósito adhesivo medicamentoso).
2. MHRA. Versatis® 5% medicated plaster. PL 21727/0016. 2007. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con2032998.pdf> [consultado el: 07-03-2011].

3. Binder A et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for postherpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 2009; 29(6): 393-408.
4. Galer BS et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80(3): 533-8.
5. Rowbotham MC et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65(1): 39-44.
6. Galer BS et al. The Lidocaine Patch 5% Effectively Treats All Neuropathic Pain Qualities: Results of a Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, 3-Week Efficacy Study With Use of the Neuropathic Pain Scale. *Clin J Pain* 2002; 18: 297-301.
7. Baron R 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; 25(7): 1663-76.
8. Khaliq W et al. Lidocaína tópica para el tratamiento de la neuralgia postherpética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Finnerup NB et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-81.
10. Attal N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eu J Neur* 2010;17:1113–1123
11. Dworkin RH, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3) (suppl): S3-S14.
12. Moulin DE, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12(1): 13-21.
13. Martínez-Salio A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin* 2009; 133(16): 629-36.
14. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. 2010
15. Scottish Medicines Consortium. Lidocaine 5% medicated plaster (Versatis®). Grunenthal GmbH. No. (334/06). 2008. Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lidocaine_5_per_cent_medicated_plaster__Versatis__Resubmission_FINAL_July_2_008.doc_for_website.pdf [consultado el: 28-07-2011].
16. Lidocaine 5% plaster. MTRAC Verdict & Summ 2010; (1).
17. Ritchie M et al. Cost effectiveness of a lidocaine 5% medicated plaster compared with pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia in the UK. A Markov Model Analysis. *Clin Drug Invest* 2010; 30(2): 71-87.

18. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpel M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009;25 (7)1677-87.
19. Boletín de información terapéutica de Navarra. Volumen 19. Nº 1. Enero – febrero 2011.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 14/01/12

Decisión adoptada por el Comité: **D-1. SE INCLUYE EN LA GFT** con recomendaciones específicas.

Se propone su inclusión como tratamiento de la neuralgia post-herpética en adultos que sean refractarios o que no toleren los tratamientos considerados actualmente como primera línea, antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos (gabapentina y pregabalina), o en los que la administración oral sea imposible o comprometa la adherencia al tratamiento.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Myriam Gallego Galisteo
Emilio Campos Dávila
Esther Márquez Saavedra

02/11/2011

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

Binder et al. Topical 5% Lidocaine (Lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. Clin Drug Invest 2009; 29: 393-408.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	La existencia de alternativas terapéuticas en el tratamiento de la neuralgia postherpética hace necesario un estudio comparativo frente a las mismas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	La variable principal no permite medir adecuadamente la eficacia clínica del tratamiento de estudio. Además, no muestra diferencia significativa frente a placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	Variable principal. Time-to-exit. No es una variable clínicamente relevante porque no evalúa directamente el porcentaje de pacientes con cambio en la escala de dolor, ni si quiera la media del cambio en la escala, sino que mide indirectamente la eficacia, a través de un número de días hasta la pérdida de eficacia. Además, esta variable no permite conocer qué sucede con los pacientes que abandonan el estudio por causas diferentes a la pérdida de eficacia, por ejemplo efectos adversos, ¿a ellos se les excluye del análisis?.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Diseño EERW: Enriched enrollment with randomized withdrawal. Es la selección de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	La preselección de una población respondedora al tratamiento con Lidocaína 5% apósito no permite extrapolar los resultados a toda la población candidata a recibir dicho tratamiento.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	Duración del estudio: El periodo de estudio del tratamiento (2 semanas) parece insuficiente, ya que clínicos experimentados aseguran ser necesario tratamientos superiores a 4 semanas en algunas ocasiones. Existe una alta proporción de pérdidas, siendo mayor en el grupo placebo.

Galer et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 1999; 80: 533-538.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	4

(*) Sí= 1 / NO= 0
 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0
Rango de puntuación: 0-5
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	La existencia de alternativas terapéuticas en el tratamiento de la neuralgia postherpética hace necesario un estudio comparativo frente a las mismas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	La variable principal no permite medir adecuadamente la eficacia clínica del tratamiento de estudio.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	Variable principal. Time-to-exit. No es una variable clínicamente relevante porque no evalúa directamente el porcentaje de pacientes con cambio en la escala de dolor, ni si quiera la media del cambio en la escala, sino que mide indirectamente la eficacia, a través de un número de días hasta la pérdida de eficacia. Además, esta variable no permite conocer qué sucede con los pacientes que abandonan el estudio por causas diferentes a la pérdida de eficacia, por ejemplo efectos adversos, ¿a ellos se les excluye del análisis?.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Diseño EERW: Enriched enrollment with randomized withdrawal. Es la selección de pacientes respondedores al tratamiento activo en un estudio abierto previo.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	La preselección de una población respondedora al tratamiento con lidocaína 5% apósito no permite extrapolar los resultados a toda la población candidata a recibir dicho tratamiento.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	Duración del estudio: El periodo de estudio del tratamiento (2 semanas) parece insuficiente, ya que clínicos experimentados aseguran ser necesario tratamientos superiores a 4 semanas en algunas ocasiones.

Rowbotham et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain 1996; 65: 39-44.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5

(*) Sí= 1 / NO= 0
 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0
Rango de puntuación: 0-5
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	La existencia de alternativas terapéuticas en el tratamiento de la neuralgia postherpética hace necesario un estudio comparativo frente a las mismas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	La variable principal no permite medir adecuadamente la eficacia clínica del tratamiento de estudio porque sólo mide analgesia durante la administración del parche, no lo que sucede tras retirar el parche ni a largo plazo. Además, el parche de placebo consigue los mismos resultados que el de lidocaína frente a la simple observación.

¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	La variable en si, sí, pero lo adecuado sería medirla en otro periodo de tiempo, no sólo en las 12 horas que dura la administración del parche.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	Debido a la corta duración del tratamiento, se desconoce su efecto analgésico en dosis repetidas. Además, no se compara con las terapias actualmente utilizadas en la práctica clínica, ni se conoce si estos pacientes habían fracasado a otras terapias, lo que no permite extrapolar estos resultados a la práctica habitual.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	La duración del tratamiento (12h) es muy escasa para evaluar la eficacia del tratamiento e incluso para comparar los distintos grupos. Los clínicos experimentados aseguran ser necesario tratamientos superiores a 4 semanas en algunas ocasiones para detectar eficacia en alivio del dolor. Además, la presentación de los resultados únicamente de manera gráfica hace difícil su interpretación, faltando muchos datos necesarios para la correcta evaluación de la eficacia.

Galer et al. The Lidocaine Patch 5% Effectively Treats All Neuropathic Pain Qualities: Results of a Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, 3-Week Efficacy Study With Use of the Neuropathic Pain Scale. Clin J Pain 2002; 18; 297-301.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	La existencia de alternativas terapéuticas en el tratamiento de la neuralgia postherpética hace necesario un estudio comparativo frente a las mismas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Se desconoce si los pacientes podían recibir de forma concomitante cualquier otra medicación analgésica para el dolor neuropático. Se desconoce si era criterio de inclusión o exclusión. Tampoco aclaran si los pacientes habían presentado fracaso terapéutico a otras alternativas previas.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	Es muy difícil la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual porque se desconoce si son pacientes que reciben este fármaco en primera línea o tras fracasos, si este fármaco se añade a otras terapias concomitantes, etc, que son los pacientes habituales.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	Duración del estudio: El periodo de estudio del tratamiento (3 semanas) parece insuficiente, ya que clínicos experimentados aseguran ser necesario tratamientos superiores a 4 semanas en algunas ocasiones.

Baron et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7): 1663-1676

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	
-¿El comparador es adecuado?	SI	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	Se ha establecido, pero no es un margen delta aplicable al valor de la RAR y sus IC95% sino utilizando otro modelo de análisis.
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocolo</i> ?	SI	Se analizan como Full Analisis Set (FAS) y Per Protocol
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	Sí en el caso de grupo combinado, pero no en las poblaciones separadas.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		El estudio no es ciego. La variable principal es poco exigente. El criterio de inclusión es pacientes con intensidad del dolor > 4 según escala NRS-3 y consideran pacientes respondedores aquellos que tras 4 sem de tto presentan un valor absoluto de NRS-3 ≤ 4. Es decir, que casi sin cambiar la intensidad del dolor, se consideran respondedores. Sin embargo, sí debemos mencionar que, en la práctica, la media de intensidad basal en la escala NRS-3 fue de Lidocaína=6.8 (SD1.31) y Pregabalina=6.7 (SD1.26).

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	La variable principal es poco exigente. Además, lidocaína no consigue demostrar la no inferioridad frente a pregabalina, a pesar de la baja exigencia de la variable principal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	La variable principal es poco exigente. El criterio de inclusión es pacientes con intensidad del dolor > 4 según escala NRS-3 y consideran pacientes respondedores aquellos que tras 4 sem de tto presentan un valor absoluto de NRS-3 ≤ 4. Es decir, que casi sin cambiar la intensidad del dolor, se consideran respondedores. Sin embargo, sí debemos mencionar que, en la práctica, la media de intensidad basal en la escala NRS-3 fue de Lidocaína=6.8 (SD1.31) y Pregabalina=6.7 (SD1.26).
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	El diseño del estudio no es adecuado, los pacientes son de dos patologías distintas no solo de neuralgia postherpética y el criterio de respuesta es muy poco exigente. Además, el volumen de pacientes con NPH es muy pequeño.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		La población incluida con neuralgia postherpética era mucho menor, en concreto la mitad, que la población incluida con polineuropatía diabética.

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
<p>Nombre: Dr. Julián Pérez Ronco</p> <p>Cargo que ocupa: Senior Manager, Medical Affairs. Médico de Producto Versatis.</p> <p>Centro, sociedad o empresa: Grünenthal Pharma SA</p> <p>Teléfono de contacto: 634 620 409</p>	<p>Propuestas en cuanto a ERRORES DETECTADOS EN EL INFORME:</p> <p>1. En la sección 1, se define el medicamento como parche transdérmico. La DCI es apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%. Por su equivalente en inglés "medicated plaster", esta denominación establece una diferencia clara entre un apósito de aplicación y acción local, contrastado por un parche transdérmico de absorción sistémica y acción central. Sugerimos eliminar el concepto de parche transdérmico, pues induce a error.</p> <p>2. En la sección 6.1, la primera tabla de un estudio comparado con placebo, donde dice pregabalina debería decir placebo.</p> <p>3. En el informe se expresa la falta de publicación de los datos de combinación, y de titulación a la baja de pregabalina, en el estudio clínico controlado con pregabalina. Abajo adjuntamos la referencia bibliográfica de la publicación con los resultados de la combinación, que expresa un beneficio adicional clínicamente relevante para las combinaciones (agregando pregabalina o apósito de lidocaína) a las monoterapias cuando los pacientes no presentaban un alivio suficiente del dolor en ambos brazos de tratamiento.</p> <p>Y en la misma publicación se encuentran los datos del sub-estudio de titulación a la baja de pregabalina. <i>Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpel M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Curr Med Res Opin 2009;25 (7)1677-87.</i></p> <p>Propuestas en cuanto a EFICACIA:</p> <p>1. Estudio Binder 09: se encuentran descritos adecuadamente los métodos de aleatorización y enmascaramiento, por lo que la puntuación de la escala JADAD debería ser de 5.</p> <p>2. Para los estudios de Binder 09 y Galer 99: Un cambio en 2 puntos o categorías en la escala verbal de alivio del dolor es considerado clínicamente relevante y es un criterio de valoración frecuente en estudios de dolor.</p> <p>La limitación expuesta por el posible abandono "por falta de necesidad" es inexistente. En el estudio de Binder se detallan las pérdidas de la fase aleatorizada, siendo exclusivamente: falta de eficacia, reacción adversa, violación de protocolo, consentimiento informado revocado y 5 pacientes sin información/otros motivos.</p>	<p>Respuestas:</p> <p>1. Modificado.</p> <p>2. Modificado.</p> <p>3. En el informe (pág 18) lo que expresamos es que "no hay aún ningún ensayo de suficiente calidad metodológica en dolor neuropático que nos permita saber ... si, ante el fracaso del fármaco de elección en monoterapia, estaría indicado cambiar a otro fármaco o utilizar una combinación". El estudio que ustedes referencian no es un estudio de calidad metodológica adecuada; se trata de un estudio abierto y no controlado, que además no utiliza como variables de eficacia las recomendadas para medir la eficacia en analgesia. Por ello, aunque sí hay datos publicados de terapia combinada, no los consideramos de evidencia clínica suficiente como para referenciarlos.</p> <p>1. Efectivamente, se corrige.</p> <p>2. En primer lugar, respecto a estos dos estudios a los que hacen referencia, nuestro informe no menciona que un cambio en 2 puntos en la escala verbal no sea considerado clínicamente relevante, entre otras razones porque ésta no es la variable principal de eficacia del estudio. Así, la variable principal es "time to exit", (definida como el nº días desde la aleatorización hasta que se disminuyó al menos 2 puntos en la escala de alivio de dolor, comparado con el valor basal, durante dos días consecutivos de administración del apósito), que, aunque está basada en el cambio en la escala de dolor, no es exactamente eso lo que mide. Además, no es lo mismo medir un cambio en la escala de dolor en pacientes que inician tratamiento analgésico que medirlo en pacientes que ya estaban en tratamiento analgésico y se les retira, que es lo que sucede en estos dos estudios. Por último, comentar que, en coincidencia con lo que ustedes alegan, consideramos que la variable clínicamente relevante que debería haberse utilizado es el cambio de 2 puntos en la escala del dolor, aunque medida en pacientes naive.</p> <p>De acuerdo, modificado.</p>

	<p>En cuanto al reclutamiento enriquecido del estudio, es un método aceptado por IMMPACT 2010, FDA y EMA (CHMP). Entre los beneficios, destacamos: 1) Los efectos medios observados en los diseños convencionales pueden enmascarar efectos clínicamente importantes dentro de subgrupos de participantes. El método impide que se pierdan las oportunidades de identificar tratamientos efectivos en subgrupos de pacientes. 2) La fase abierta refleja la realidad de la práctica clínica y proporciona datos útiles sobre la proporción de respondedores/no respondedores y los motivos de las retiradas (reacciones adversas, etc). Esta información es valiosa cuando se desarrolla un nuevo tratamiento, incluso si se ha obtenido fuera del contexto de la aleatorización. 3) La evaluación durante la fase aleatorizada de sólo aquellos pacientes respondedores permite una mayor sensibilidad y reducción del tamaño de la muestra. 4) Considerando el fuerte debate ético sobre el uso de placebo como control cuando los pacientes pueden estar experimentando una angustia extrema, el método permite reducir la exposición de los pacientes al placebo al mínimo.</p> <p>3. En cuanto al estudio Baron 09: Ha sido valorada la posibilidad de enmascarar el estudio utilizando la técnica double dummy, pero aun así resultó imposible garantizar el correcto enmascaramiento de los brazos y evitar bias. En cuanto a la definición de la variable como "poco exigente", si bien un paciente podía ser incluido con un valor de 5 en la escala NRS3 y ser considerado respondedor luego con un 4, en la práctica la media de intensidad en la escala NRS3 ha sido de Lido=6.8 (SD1.31) y Pregabalina=6.7 (SD1.26). La media de cambio en el valor de NRS3 con respecto al inicio ha sido superior a 2 en ambos brazos.</p> <p>El estudio demostró en la población ITT la no inferioridad del parche con respecto a pregabalina para la totalidad de los pacientes (NPH+NDD) con un valor de p estadísticamente significativo. Los distintos datos de eficacia muestran una tendencia positiva a favor del parche de lidocaína cuando se miran específicamente los datos en la población con NPH comparada a la NDD.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>ICH E9 'Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials', September 1998 ICH E10 'Note for Guidance on Choice of Control Group', July 2000 CPMP 'Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence', July 2001 CPMP 'Points to Consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority', July 2000 CHMP 'Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin', July 2005</p> <p>Propuestas en cuanto a GUÍAS DE RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS.</p> <p>En primer lugar, aquellas revisiones hechas antes del 2009 pierden la posibilidad de incluir estudios controlados con placebo, estudios de comparación y combinación controlados con pregabalina, y estudios abiertos sin control a largo plazo con fines de evaluación de seguridad.</p> <p>Con respecto a la evaluación NICE 2010, sugerimos sea descartada pues analiza el rol del parche de lidocaína para el tratamiento del dolor neuropático, y no de la NPH, su indicación.</p>	<p>La FDA y la EMA consideran este tipo de diseño como útil para determinados casos, aunque no lo recomiendan como el diseño de elección en ningún caso. Lo consideran útil por ejemplo para fármacos que suprimen un síntoma (como puede ser el dolor crónico) <u>en aquellos casos en los que un ensayo clínico de larga duración frente a placebo fuera complicado</u> (no ético), porque este tipo de diseño permitiría establecer la eficacia a largo plazo. En concreto, no parece el caso de los estudios de lidocaína en los que se ha empleado este tipo de diseño, ya que, en un caso el periodo de estudio fue de 2 semanas y en otro caso de 7 días con placebo, no pudiéndose establecer de esta forma la eficacia a largo plazo.</p> <p>Por otro lado, la EMA advierte de que este tipo de diseños puede mostrar una eficacia del tratamiento estudiado mayor de la real, ya que, este tipo de diseño excluye a la población que no tolera el fármaco.</p> <p>3. Se realiza una aclaración sobre el valor medio de la intensidad de dolor basal en ambos grupos del ensayo.</p> <p>Lo alegado en este punto coincide con lo expuesto en el informe, en el apartado de conclusiones: "lidocaína sólo demuestra la no inferioridad en el grupo de pacientes que incluye tanto enfermos con neuralgia postherpética como con polineuropatía diabética (cuya indicación no está aprobada) y además en el análisis por intención de tratar, que no era la población sobre la que se había diseñado el estudio. En la población para la que estaba planeado el análisis (por protocolo), lidocaína no consigue la significación estadística ni en la variable principal ni en las secundarias.</p> <p>La mayoría de las guías que ustedes recomiendan incluir son anteriores al año 2009.</p> <p>NICE 2010: se trata de una guía de recomendaciones del manejo farmacológico del dolor neuropático en adultos. En ella se especifica que se aborda el tratamiento de todos los tipos de dolor neuropático (neuropatía diabética, neuralgia post herpética o neuralgia del trigémino). Los autores sólo consideran necesario diferenciar los fármacos recomendados en la neuropatía diabética respecto al resto de dolores neuropáticos. Por tanto, las recomendaciones que hacen son aplicables a la neuralgia post herpética.</p>
--	--	--

	<p>Con respecto a la guía EFNS 2010, en el informe no se encuentra adecuadamente expresado que es un medicamento con un nivel de evidencia A recomendado en primera línea de tratamiento en la NPH. Con una utilidad especial en pacientes ancianos, particularmente si hay preocupaciones por las reacciones adversas en SNC posibles con medicación oral.</p> <p>Sugerimos incluir también las siguientes guías: Grupo de trabajo de Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Mundial de Dolor (IASP): primera línea de elección para pacientes con dolor neuropático localizado (Dworkin et al Pain 2007, Mayo Clin Proc 2010).</p> <p>La Asociación Médica Canadiense: primera línea de tratamiento para pacientes con NPH o con neuropatías focales (Gilron 2006). La Sociedad Canadiense del Dolor (Moulin 2007): segunda línea de tratamiento para el dolor neuropático focal.</p> <p>Pleasure et al 2003 en la revista Archives of Neurology recomienda el parche de lidocaína como primera línea de tratamiento para pacientes con dolor neuropático. Estas recomendaciones cuentan con el aval de la AMA y ha sido adoptado como guía clínica por la Agency for Healthcare Research and Quality.</p> <p>En un artículo especial de la Academia Americana de Neurología se hacen recomendaciones para el tratamiento de pacientes con NPH, ubicando al parche como primera línea de tratamiento.</p> <p>La Sociedad Española del Dolor (González Escalada et al SED 2009): primera línea de tratamiento para NPH en pacientes con alodinia, entre otras etiologías de dolor neuropático.</p> <p>El metaanálisis de Finnerup et al (2005 y revisado en 2010): primera línea de tratamiento para pacientes con neuropatías focales.</p> <p>Propuestas en cuanto a COSTE:</p> <p>El parche de lidocaína demostró ser más eficaz que el placebo y tener una eficacia al menos igual que la pregabalina para el tratamiento de pacientes con NPH, tal y como hemos intentado argumentar en la hoja de propuestas N°1.</p> <p>Por esto, la comparación de coste-eficacia debe realizarse con su comparador establecido, la pregabalina, de acuerdo con la AEMPS en su etapa de registro y con las demás agencias reguladoras en Europa, con la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios en su etapa de negociación de precio y reembolso, y al Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (informe realizado por CADIME pendiente de publicación) en su actual etapa de comercialización y posicionamiento.</p> <p>Consideramos un error calificar el medicamento como "caro" en comparación al placebo, como expresa vuestro informe, puesto que el placebo no es una alternativa terapéutica para pacientes con NPH.</p> <p>Sugerimos completar este apartado con los datos de los estudios de coste-efectividad comparativos a pregabalina y gabapentina publicados en Gran Bretaña y su adaptación a la realidad en España.</p> <p>Ritchie M, et al. Clin Drug Investig 2010; 30(2):71-87 Nuijten et al Cost-Effectiveness of a Lidocaine Plaster Relative to Gabapentin and Pregabalin in the Treatment of Post-Herpetic Neuralgia in Spain. ISPOR November 6-9, 2010 – Prague, Czech Republic</p>	<p>Se ha modificado parcialmente el párrafo.</p> <p>Añadida dicha Guía en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4).</p> <p>Añadida la Guía de la Sociedad Canadiense del Dolor en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4).</p> <p>No hemos encontrado dicho artículo. En cualquier caso hay mucha más bibliografía publicada con posterioridad.</p> <p>No se concreta referencia bibliográfica, ni si quiera el año de publicación.</p> <p>Se incluye en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4) la Conferencia de consenso de 7 sociedades científicas españolas sobre el diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático (Med Clin 2009).</p> <p>Se incluye en el apartado de Revisiones sistemáticas (apartado 5.3).</p> <p>La tabla de comparación de costes de lidocaína frente a otras alternativas terapéuticas se ha modificado, incluyendo en ella varios fármacos de primera y segunda línea. En todos los casos, el coste de la lidocaína es superior.</p>
<p>Nombre: Rafael Galvez Mateos</p> <p>Cargo que ocupa: Jefe Unidad del Dolor Centro,</p>	<p>A la vista de los datos emitidos en la Guía GINF sobre el parche de lidocaína al 5%, creo oportuno citar otras Guías Clínicas de Dolor Neuropático publicadas en los últimos 6 años y que pueden complementar el valor científico de dicha Guía GINF, la mayoría basadas en la evidencia científica, al margen de tener en cuenta otros conceptos, pero en cualquier caso tratando de orientar de forma científica los diferentes fármacos que se utilizan en Dolor Neuropático, sobre todo periférico.</p> <p>Al margen de las guías citadas en el informe, hay otras de indudable interés</p>	

<p>Sociedad o empresa: Hospital Virgen de las Nieves. Granada Prof Asociado Dpto Farmacología. Univ Granada</p>	<p>científico :</p> <p>1ª) En el 2005 Finnerup y col (Pain 2005 y actualizado en Pain 2010), hicieron una importante revisión clínica basada en la evidencia científica sobre 105 estudios controlados en dolor neuropático, obtenidos de una búsqueda en Medline, EMBASE y la Base de datos de la Cochrane, tomando como referencia el NNT y el NNH y tratando de diseñar un ALGORITMO para dolor neuropático. El posicionamiento de cada fármaco en dicho algoritmo tuvo en cuenta seis criterios: calidad y consistencia de los ensayos clínicos controlados, alivio del dolor obtenido, persistencia en el tiempo del alivio del dolor, efectos adversos moderados, mejoría en la calidad de vida y coste del fármaco. Se hizo un ALGORITMO de manejo del DN con recomendaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los tricíclicos se posicionan con el mejor NNT junto a la pregabalina y la gabapentina en el 1º escalón analgésico. Para el dolor neuropático localizado (herpes zoster), figura en 1º escalón analgésico el uso del parche de lidocaína, como analgésico tópico. Como fármacos de 2º escalón estarían la duloxetina o la venlafaxina, pero en sujetos mayores o sin tolerabilidad con los tricíclicos, serían la primera opción. Los opioides en 3ª línea analgésica. <p>2º) Guía EFNS (Federación Europea de Sociedades de Neurología) para Dolor Neuropático (Attal et al. Euro J Neurol 2006 y actualizado, Eur J Neurol 2010).</p> <p>El grupo de expertos en dolor neuropático de la EFNS, dirigidos por Attal, publicó en 2006 y revalidó en 2010, una guía sobre manejo farmacológico del dolor neuropático, según el grado de evidencia científica (1966-2006). Valoraron la efectividad analgésica de los fármacos en dolor neuropático, junto a los efectos adversos, pero también su repercusión sobre la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En la NPH (neuralgia postherpética) y como 1ª línea analgésica y grado de evidencia A, estarían los antidepresivos tricíclicos, la pregabalina a dosis entre 150 y 300 mg diarios, la gabapentina entre 900 y 1800mg, el parche de lidocaína al 5% sobre todo en ancianos y el parche de capsaicina al 8%. - Con grado de evidencia A, pero recomendación en 2ª línea por su capacidad adictiva, estarían los opioides (tramadol y oxicodona) y también la lamotrigina. Combinación entre los de un mecanismo de acción complementario. La carbamacepina la reservan para neuralgia del trigémino. <p>3º) Guía Canadiense de dolor neuropático (Moulin et al, Pain Res Manag 2007).</p> <p>El grupo de Moulin y col, en 2007 publicó en forma de guía clínica las recomendaciones farmacológicas generales sobre manejo del dolor neuropático de la Sociedad Canadiense de Dolor, según evidencia científica. Tuvieron en cuenta: efectividad analgésica según grado de evidencia (1B o mejor), tolerabilidad, facilidad de manejo y coste-eficacia. Como recomendaciones estaban:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Como agentes de 1ª línea analgésica en dolor neuropático periférico selectivamente, estarían los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) o los antiepilépticos como la gabapentina y pregabalina. Si falla el fármaco utilizado o no se tolera alguno de ellos, se recomienda probar con otro del mismo grupo. - En 2ª línea estarían los antidepresivos inhibidores selectivos de la serotonina, como la venlafaxina y duloxetina (para NPD). Aquí sitúan igualmente los parches de lidocaína para dolor tópico. Sin embargo, sus escasos efectos adversos pueden posicionarlo en 1ª línea en ciertas situaciones. La 3ª línea la ocupan los opioides, como el tramadol y la oxicodona, para el dolor moderado o intenso. <p>4º) Guía IASP (Academia Americana de Neurología y la IASP) (Dworking et al. Pain 2007, Actualizado en Mayo Clin Proc 2010).</p> <p>Una de las últimas guías a nivel internacional ha sido la de Dworking y col, en representación del grupo de expertos en dolor neuropático de la IASP (Sociedad Internacional del Dolor) que ha llevado a cabo una puesta al día sobre las recomendaciones en el manejo de dolor neuropático, sobre todo periférico, basándose en la evidencia. Los autores destacan la escasez de trabajos comparando fármacos entre sí. Los criterios seguidos: grado de eficacia del fármaco, seguridad, tolerabilidad, interacciones medicamentosas, facilidad de manejo e impacto en la calidad de vida del</p>	<p>Se incluye en el apartado de Revisiones sistemáticas (apartado 5.3).</p> <p>Ya estaba incluida.</p> <p>Añadida dicha Guía en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4).</p> <p>Añadida dicha Guía en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4).</p>
--	--	--

	<p>paciente, la mejora de la comorbilidad asociada al dolor neuropático (sueño, ansiedad...), el coste asociado a la terapia, el potencial riesgo de abuso y adicción y el riesgo de sobredosis de los fármacos. Entre las recomendaciones sugeridas destacan varias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Como 1ª línea de tratamiento los fármacos con diferentes ensayos controlados y nivel de evidencia grado A, junto a la experiencia clínica de los expertos. Destacan los antidepresivos tricíclicos y los ISRN (duloxetna y venlafaxina para PND), junto a los alfa2delta ligandos de los canales de calcio (pregabalina y gabapentina) y la lidocaína tópica para NPH. Los opioides (morfina, oxicodona, metadona) y tramadol están considerados como 2ª línea, aunque en determinadas circunstancias pueden ser considerados como primera línea de tratamiento. La 3ª línea viene recomendada por fármacos con ensayos controlados y grado de evidencia B, junto a la experiencia clínica de los autores, como es el caso de la capsaicina crema, mexiletina o antagonistas de los receptores NMDA, si bien pueden ser utilizados como segunda línea en ciertas situaciones específicas. <p>5º) Documento de Consenso de 6 Sociedades Españolas sobre dolor neuropático (Neurología, Neurocirugía, Sociedad Española del Dolor, Traumatología, Reumatología, SEMERGEN).(Martínez Salío et al. Med Clin 2009). Documento realizado mediante una revisión exhaustiva sobre dolor neuropático.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En NPH (neuralgia postherpética) sitúan en 1ª línea analgésica a los tricíclicos y gabapentinoides como fármacos sistémicos y como fármaco de acción tópica el parche de lidocaína al 5%. <p>6.- Armstrong 2011. Curr Med Res & Opinion 2011.- Comparan el Coste-Efectividad del parche de capsaicina al 8% y el parche de lidocaína al 5% en dolor neuropático. Los autores finalizan tras hacer modelos comparativos, que ambos parches son igual de efectivos a la pregabalina, a pesar de su coste, pero debido a su seguridad y tolerabilidad, son igual o más coste efectivos que los fármacos orales sistémicos empleados en dolor neuropático, y con un coste por Quality ganado superior a los anteriores fármacos.</p> <p>CONCLUSIONES Y COMENTARIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - El parche de lidocaína al 5% resulta coste efectivo en dolor neuropático por NPH. - La mayoría de los autores actuales lo posicionan como 1ª línea analgésica. - Su gran seguridad y tolerabilidad de manejo lo posicionan como 1ª línea en pacientes ancianos o polimedicados con NPH. <p>BIBLIOGRAFIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TJ, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol Nov 2006; 13 (11): 1153-69. 2.- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TJ, and Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: Eur J Neurol 2010Online Library. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999 3.- Armstrong EP. Cost-effectiveness analysis of a new 8% capsaicin patch compared to existing therapies for postherpetic neuralgia. Curr Med Res 2011; 27,5:939-950. 4.- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain:evidence-based recommendations. Pain 2007;132:237e251. 5.- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85: S3–14. 6.- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118: 289e305. 7.- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010;150:573-581. 8.- Martínez-Salío A, Gómez De la Cámara A, Ribera Canudas MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A, Ferrero Méndez A, Molet Teixidó J, Oteo-Alvaro A, Gálvez Mateos R, Zamorano Bayarri E, Peña Arrebola A, Pardo Fernández J. (2009) . Consenso en dolor neuropático. Med Clin . Oct 31;133(16):629-36 9.- <u>Moulin DE</u>, <u>Clark AJ</u>, <u>Gilron I</u>, <u>Ware MA</u>, <u>Watson CP</u>, <u>Sessle BJ</u> et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus 	<p>Añadido dicho Consenso en el apartado de Guías de Práctica Clínica (apartado 5.4).</p>
--	--	---

	statement and guidelines from the Canadian Pain Society. <u>Pain Res Manag</u> 2007. Spring;12(1):13-21.	
--	--	--