

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015001037

Datum 13 januari 2015
Betreft Rapport 15/01 lidocaïne 5% pleister (Versatis®)
Uw kenmerk Farma-3180408

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2015001037

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 6 juni 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel lidocaïne 5% pleister (Versatis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Lidocaïne pleister is bestemd voor de symptomatische verlichting van neuropatische pijn die gerelateerd is aan een eerdere herpes zoster-infectie (postherpetische neuralgie, PHN) bij volwassenen. Het is beschikbaar als lidocaïne 5% pleister. De pleister bevat 50 mg lidocaïne per gram kleeflaag (50 mg/g). De maximale dosering is 3 pleisters gedurende ten hoogste 12 uur/etmaal.

Therapeutische waarde

De uitgevoerde studies met lidocaïne 5% pleisters zijn kortdurend, klein en er zijn veel methodologische kanttekeningen. Er is slechts beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister (een zogenaamde verrijkte populatie). In een niet-verrijkte populatie kon de werkzaamheid van de lidocaïne pleister bij PHN zich in kortdurende RCT's niet voldoende onderscheiden van die van een placebopleister.

Een effect bij therapieresistente patiënten of een aanvullend effect van de pleister toegevoegd aan bestaande behandelingen ten opzichte van de placebopleister is onvoldoende aangetoond.

Voor een vergelijking van lidocaïne pleister met de gebruikelijke behandeling bij PHN zijn de gegevens over de uitkomsten in de RCT's met lidocaïne pleister onvoldoende.

Op basis hiervan is geconcludeerd dat lidocaïne 5% pleister (Versatis®) bij de behandeling van postherpetische neuralgie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandelingen met pregabaline, gabapentine, amitriptyline en nortriptyline op basis van onvoldoende gegevens.

Advies

Omdat sprake is van een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling bij postherpetische neuralgie komt lidocaïne 5% pleister niet in aanmerking voor opname in het GVS.

Het Zorginstituut komt daarnaast tot de conclusie dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor de top-down procedure van de voorwaardelijke toelating. Belangrijke overweging daarbij is dat de registratie berust op oude en methodologisch slecht uitgevoerde studies. Op grond daarvan kan het niet worden beschouwd als een veelbelovend middel om in aanmerking te komen voor financiering via het traject van voorwaardelijke toelating.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
13 januari 2015

Onze referentie
2015001037

Farmacotherapeutisch rapport lidocaïne 5% pleister (Versatis®)

Zorginstituut Nederland heeft met advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel lidocaïne 5% pleister (Versatis®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met pregabaline, gabapentine en tricyclische antidepressiva als amitriptyline en nortriptyline. Zorginstituut Nederland is tot onderstaande conclusie gekomen.

- Bij de behandeling van postherpetische neuralgie heeft lidocaïnepleister een therapeutische minderwaarde ten opzichte van pregabaline, gabapentine, amitriptyline en nortriptyline op grond van onvoldoende gegevens.

- Ook als toevoeging aan de bestaande middelen bij postherpetische neuralgie zijn er onvoldoende gegevens om een therapeutische waarde vast te stellen. In een (niet-gepubliceerd onderzoek) was de werkzaamheid van lidocaïne 5% pleister als toevoeging aan andere medicatie niet groter dan van een placebopleister.

Dosering

De aanbevolen dosis is max. 3 pleisters gedurende ten hoogste 12 uur/etmaal.

Lidocaïne 5% pleister (Versatis®).

Geregistreerde indicatie. "symptomatische verlichting van neuropatische pijn die gerelateerd is aan een eerdere herpes zoster-infectie (postherpetische neuralgie, PHN) bij volwassenen."

Dosering. Het pijnlijke gebied van de huid met max. 3 pleisters tegelijk bedekken gedurende ten hoogste 12 uur/etmaal. De pleisters aanbrengen op een droge, onbeschadigde en niet-ontstoken huid (dus nadat de huidafwijkingen van herpes zoster zijn genezen). Niet meer pleisters gebruiken dan nodig is voor een effectieve behandeling. Na 2-4 weken het resultaat beoordelen; als er geen respons is de behandeling staken.

Werkingsmechanisme.

Het werkingsmechanisme is tweeledig: de farmacologische werking van de diffusie van lidocaïne en de mechanische werking van de hydrogelpleister die het overgevoelige gebied beschermt. Het diffusiemechanisme in de huid is gebaseerd op stabilisatie van de neuronale membranen, vermoedelijk met down regulatie van de natriumkanalen als gevolg, dat een lokaal analgetisch effect geeft.

Bijzonderheden. Zorginstituut Nederland heeft in 2008 geoordeeld dat lidocaïnepleister Versatis, die toen nog niet in Nederland was geregistreerd, voor toepassing bij therapieresistente postherpetische neuralgie niet voor vergoeding in aanmerking kwam. De achtergrond is dat bij ongeregistreerde producten geldt dat er alleen vergoeding mogelijk is indien de te behandelen aandoening niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. Daar postherpetische neuralgie vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 kon geen vergoeding worden toegestaan.

In de VS is de pleister beschikbaar onder de naam Lidoderm®.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Voor lidocaïne pleister bij PHN is slechts een beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister (een zogenaamde verrijkte populatie). Deels gaat het in de onderzoeken met lidocaïnepleister om therapieresistente patiënten en is de behandeling met de pleister toegevoegd aan een behandeling met orale pijnmedicatie. De uitgevoerde studies zijn kortdurend, klein en er zijn veel methodologische kanttekeningen. In een niet-verrijkte populatie kon de werkzaamheid van de lidocaïne pleister bij PHN zich in kortdurende RCT's niet voldoende onderscheiden van die van een placebopleister. Een deel van het effect kan men toeschrijven aan het beschermende effect van de placebopleister. Voor een vergelijking van lidocaïne pleister met de gebruikelijke behandeling bij PHN zijn de gegevens over de uitkomsten in de RCT's met lidocaïne pleister onvoldoende. In een klein open onderzoek was het effect van lidocaïne pleister vergelijkbaar met dat van pregabaline; de bewijskracht van dit onderzoek is echter erg laag. Ook is een effect bij therapieresistente patiënten of een aanvullend effect van de pleister toegevoegd aan bestaande behandelingen ten opzichte van de placebopleister onvoldoende aangetoond.

Ongunstige effecten. De bijwerkingenfrequentie van de lidocaïnepleister is vergelijkbaar met die van een placebopleister en de bijwerkingen betreffen voornamelijk lokale reacties. Tricyclische antidepressiva, pregabaline en gabapentine geven meer aanleiding tot systemische bijwerkingen.

Ervaring. Met lidocaïne 5% pleister bestaat er een ruime ervaring.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van tricyclische antidepressiva, pregabaline en gabapentine is beperkter dan van de lidocaïnepleister.

Gebruiksgemak. Lidocaïnepleister heeft het voordeel van eenmaal daagse applicatie.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van postherpetische neuralgie heeft lidocaïne 5% pleister (Versatis®) een therapeutische minderwaarde ten opzichte van pregabaline, gabapentine, amitriptyline en nortriptyline op grond van onvoldoende gegevens.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Na een eerste infectie met het varicella zoster virus (waterpokken) blijft het virus in latente vorm in de sensibele ganglia van zenuwen aanwezig. Indien het virus recidiveert, ontstaat herpes zoster (gordelroos). Postherpetische neuralgie is een complicatie van herpes zoster. De kans op herpes zoster neemt toe met de leeftijd, omdat veroudering gepaard gaat met een geleidelijke afname van de immunologische afweer.

Symptomen. Postherpetische neuralgie (PHN) wordt gekenmerkt door aanhoudende pijn, hyperesthesie en allodynie in het aangedane huidgebied. Deze symptomen zijn aanwezig tijdens de acute infectie maar kunnen soms ook nog nadat de acute infectie voorbij is, en soms na het herstel van de huidafwijkingen langdurig aanwezig blijven. Bij de meeste patiënten verdwijnen zij binnen een maand na de acute huidafwijkingen. Een minderheid (men schat 2% tot 10%) van de patiënten houdt echter na meer dan een maand na de acute infectie plaatselijk pijn, hyperesthesie en allodynie die ernstig en invaliderend kunnen zijn en de kwaliteit van leven in ernstige mate negatief beïnvloeden. Er is geen vast omschreven definitie van PHN.

PHN is een vorm van neuropathische pijn. Voor een geneesmiddel dat de indicatie 'perifere neuropathische pijn' wil voeren moet de werkzaamheid in meer dan één perifere neuropathiemodel (postherpetische neuralgie, pijnlijke diabetische neuropathie) zijn aangetoond. Voor de claim 'algemene neuropathische pijn' moet tevens de werkzaamheid zijn aangetoond in een centraal pijn model (bv pijn na een CVA).

Ernst. De ernst en de duur van de pijnklachten zijn wisselend maar nemen gemiddeld genomen op hogere leeftijd toe.

Prevalentie/incidentie. In een retrospectieve cohort studie (Pierik et al. 2012) over longitudinale huisartsendata van circa 165.000 patiënten was de gestandaardiseerde jaarlijkse incidentie van herpes zoster van de gehele Nederlandse bevolking 47,5 per 10.000 inwoners over de periode 2004-2008. Dit komt in Nederland voor het jaar 2013 (populatie 16.779.575, www.statline.cbs.nl) overeen met 79.703 nieuwe patiënten met herpes zoster per jaar. Het percentage postherpetische neuralgie was in deze studie 5,8%; dit betekent 4.623 patiënten met postherpetische neuralgie.

De incidentie van herpes zoster neemt toe met de leeftijd en is 32,8 per 10.000 voor mensen < 60 jaar, 93,1 per 10.000 voor mensen van 60-64 jaar en 113,2 per 10.000 voor mensen ouder dan 65 jaar. De incidentie van de complicatie PHN is lager bij mensen jonger dan 60 jaar (3,4%) en bedraagt 13,5% bij mensen ouder dan 65 jaar.¹

Behandeling. De behandeling van postherpetische neuralgie levert in algemene zin weinig bevredigende resultaten: veel patiënten hebben onvoldoende baat bij de thans beschikbare geneesmiddelen.

Slechts enkele geneesmiddelen zijn in Nederland op de markt voor de behandeling van PHN of perifere neuropathische pijn, te weten gabapentine, pregabaline en capsaiïne-crème.

Naast deze stoffen worden o.a. antidepressiva toegepast, vooral amitriptyline en ook duloxetine. Antidepressiva zijn niet geregistreerd voor postherpetische pijnbestrijding. Duloxetine is wel geregistreerd voor de indicatie diabetische perifere neuropathie. Verder worden ook off-label toegepast: opioïden, lamotrigine, clonazepam en levodopa/carbidopa.

In de **Richtlijn Polyneuropathie, 2005** geeft men voor de behandeling van pijnlijke neuropathie de voorkeur aan een tricyclisch antidepressivum (TCA), met name amitriptyline.

Bij ouderen geeft deze richtlijn op theoretische gronden de voorkeur aan nortriptyline vanwege minder anticholinerge bijwerkingen. De richtlijn is uit 2005 en meer gericht op diabetische neuropathie dan op andere neuropathieën als PHN; werkzame, in Nederland beschikbare alternatieven die worden genoemd: gabapentine en de apotheekbereiding capsaiïne-crème. Amitriptyline is het best onderzocht bij diabetische neuropathie en in mindere mate bij postherpetische neuralgie. In de **NHG richtlijn Pijnbestrijding, 2007** geeft men bij neuropathische pijn ook de voorkeur aan een TCA als amitriptyline (het best onderzocht en goede effectiviteit). Bij ouderen geeft men aan nortriptyline de voorkeur omdat het minder centrale anticholinerge bijwerkingen heeft die het cognitief functioneren kunnen beïnvloeden. De geregistreerde alternatieven pregabaline en gabapentine werden in deze richtlijn voor de eerste lijn voorlopig afgeraden, omdat goed opgezet direct vergelijkend onderzoek met gebruikelijke geneesmiddelen toen ontbrak. Beide werden in de richtlijn beschouwd als nieuwe middelen. Geen van beide Nederlandse richtlijnen is specifiek gericht op postherpetische pijn.

In geen van de richtlijnen heeft de lidocaïne pleister bij de brede populatie van patiënten met PHN een eerste voorkeur/plaats, behalve in de Amerikaanse richtlijn. In de Nederlandse richtlijnen wordt de pleister niet genoemd. In de **Europese richtlijn, 2010** heeft de lidocaïne pleister alleen een plaats bij ouderen bij wie men beducht is voor de centrale bijwerkingen van de 1^e keus middelen. Volgens deze richtlijn is bij de behandeling van postherpetische neuralgie, het behandelings-effect van lidocaïne 5% pleisters matig en is er meer bewijs voor de effectiviteit van systemische middelen.

In de meer Amerikaans georiënteerde aanbevelingen/richtlijn van de **NeuPSIG, 2010** over de behandeling van neuropathische pijn heeft lidocaïnepleister een plaats in de eerstelijns behandeling bij en naast TCA's (nortriptyline, desipramine), SSNRIs (duloxetine, venlafaxine) antiepileptica (gabapentine, pregabaline). In de meest recente **NICE richtlijn uit 2013** heeft de lidocaïnepleister alleen een plaats bij patiënten die orale medicatie niet kunnen innemen. De eerste keusmiddelen in de NICE-richtlijn zijn amitriptyline, duloxetine, gabapentine of pregabaline; als een van deze middelen niet werkzaam is of niet wordt verdragen kan men uit deze vier mogelijkheden een alternatief kiezen. De genoemde middelen kwamen uit een analyse, die ten grondslag ligt aan de NICE richtlijn, als meest bewezen effectief naar voren. Voor nortriptyline is er volgens NICE te weinig evidence. De met lidocaïnepleister uitgevoerde

onderzoeken zijn voor de Mixed Treatment Comparison/metanalyse voor de NICE richtlijn op grond van kwalitatieve argumenten uitgesloten vanwege: stopstudie in een populatie met responders op de lidocaïnepleister (in een zogenaamde 'verrijkte populatie') of open onderzoek².

In de CFH-beoordeling van pregabaline (2004) voor perifere neuropathische pijn is pregabaline voor de bredere indicatie perifere neuropathische pijn vergeleken met amitriptyline en gabapentine. De conclusie voor PHN was dat in indirecte vergelijking de werkzaamheid van pregabaline vergelijkbaar lijkt met andere anti-epileptica. In een niet gepubliceerd vergelijkend onderzoek was de werkzaamheid van pregabaline bij diabetische polyneuropathie niet groter dan van amitriptyline; dit is geëxtrapoleerd naar andere indicatiegebieden met perifere neuropathische pijn.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Gezien de geregistreerde indicatie en de claim van de fabrikant, nl toepassing gericht op de brede populatie van patiënten met PHN, wordt in eerste instantie vergeleken met de in de Nederlandse en Europese richtlijnen genoemde standaardbehandeling voor perifere neuropathische pijn: amitriptyline (of nortriptyline), pregabaline of gabapentine.

Op grond van een reactie van de fabrikant en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie is als aanvullende vraag toegevoegd of lidocaïnepleister bij therapieresistente patiënten of als 'add on' bij de bestaande behandelingen een aanvullende waarde heeft.

2b. Relevante uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Doel is om de intensiteit, duur van de pijn en de allodynie (waarbij niet-pijnlijke prikkels als pijnlijk worden ervaren, bv door bewegen van kleding over de huid) in kaart te brengen.

Een claim voor werkzaamheid bij perifere neuropathische pijn kan niet zomaar geformuleerd worden. Voorbeelden waar een klinische studie volgens de EMA richtlijn³ aan moet voldoen:

- Consistente effecten op zowel de uni- als de multidimensionale pijnschalen. Pijnschalen die veel gebruikt worden en ook bij ouderen betrouwbaar en gevalideerd zijn: de eendimensionale Visual Analogue Scale (VAS) en Numeric Rating Scale (NRS). Op de VAS wordt op een 10 cm lijn gescoord van 'geen pijn' tot 'de meest erge voorstelbare pijn'. Op de NRS kiezen patiënten een geheel getal tussen 0 en 10, om het pijnniveau te beschrijven. Aanbevolen multidimensionale schalen voor neuropathische pijn: Neuropathic Pain Scale (NPS) en Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).
Secundaire uitkomstmaten: Clinical Global Impression (CGI); de dysesthesie, allodynie of hyperalgesie; slaap, angst en depressie; kwaliteit van leven.
- RCTs ten opzichte van placebo en een actieve vergelijking, met een studieduur van ten minste 12 weken. Een eventuele titratieperiode moet vooraf gaan aan de genoemde 12 weken). Aandacht voor het aanhouden van het effect of ontwikkeling van tolerantie is van belang.
- Aandacht is nodig voor rescue medicatie, co-medicatie en niet-medicamenteuze pijn behandelingen. Rescue medicatie moet vooraf worden gespecificeerd; subgroepanalyse van eerdere responders/non-responders. Add-on studies zijn toegestaan.
- Impact op de pijn door confounders als slaap, angst en depressie moet meegenomen worden; dit kan leiden tot exclusie van deze comorbiditeiten. De invloed van bepaalde bijwerkingen als duizeligheid en slaperigheid op de pijnperceptie moet worden geëvalueerd. Een voldoende aantal ouderen van boven de 75 jaar moet zijn ingesloten. Het optreden van rebound- of onttrekkingsverschijnselen na staken van de medicatie moet in kaart gebracht worden.
- Aanbevolen wordt om responders (bv patiënten met een 50% reductie in pijnscore) vooraf te definiëren.
- Voor de indicatie perifere neuropathische pijn zijn afzonderlijke studies bij ten minste 2 indicaties/modellen nodig (bv PHN en diabetische neuropathie).
- Inclusie van ten minste matige tot ernstige pijn (VAS van 40 mm of hoger of NRS van 4

- of hoger); de pijn moet ten minste 3 maanden aanwezig zijn en stabiel zijn.
- Voor de lange termijn veiligheid is klinisch onderzoek van te minste 12 maanden nodig in een homogene populatie.
 - Dosis-responsstudie is vereist met ten minste 3 armen met een vaste dosis naast een placebo-arm, met daarin de tijd totdat het effect merkbaar wordt, tijd tot het max. effect en de duur van het effect.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 20 juni 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: (lidocaine OR Versatis) AND (patch*[tiab] OR plaster*[tiab]) AND (postherpetic OR neuropathic) AND trial*[tiab].

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1a. Placebo gecontroleerde studies van lidocaïne pleister bij postherpetische neuralgie die zijn betrokken in deze beoordeling

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie</i> | <i>onderzoek s-opzet (niveau van bewijs)</i> | <i>Patiënten</i> | <i>interventie en controle</i> | <i>follow-up-duur</i> | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i> | <i>kans op bias</i> |
|---|--|--------------------------------|--|------------------------|---|--|
| Rowbotham, 1996a ⁴ Studie KF10004H31 2 centra in VS | Fase II RCT, B | PHN* N=150 (PP) 74,2j | lidocaïne-pleister vs. placebopleister | 4 wk ^c | -Δ pijn intensiteit op 100 mm VAS -pijnvermindering op 6 puntenschaal ^b | Erg groot. Niet gepubliceerd. Geen data over in/exclusie, blinding, co-medicatie; onvolledig over opzet. Geen ITT analyse, alleen PP. Ziekte duur was 3,0 j in lidocaïne- en 4,3 jaar in placebo-arm |
| Galer, 1999 ⁵ Studie KF10004H32 2 centra in VS | Fase III RCT Cross-over B | PHN* N=32 (ITT) | lidocaïne-pleister vs. placebopleister | 14 dagen | Tijd tot staken van studiemedicatie ^a | Erg groot. Het gaat om een stopstudie in een populatie van responders op de lidocaïnepleister ^e . Patiënten moesten stoppen bij het eindpunt |
| Binder, 2009 ⁶ Studie KF10004/01 33 Europese centra | Fase III RCT (47-92 j) B | PHN N=137 71,5 j | lidocaïne-pleister vs. placebopleister | 2-14 dagen | Tijd tot staken van studiemedicatie ^a | Erg groot. Het gaat om een stopstudie in een verrijkte populatie van responders op de lidocaïnepleister ^e . Patiënten moesten stoppen bij het eindpunt |
| Rowbotham, 1996b ⁷ Studie KF10004H21 | fase II RCT Cross-over (50-90 j) B | PHN N=35 (PP) | lidocaïne-pleister vs. placebopleister | 4 ^d sessies | -Δ pijn intensiteit op 100 mm VAS -pijnvermindering op 6 puntenschaal ^d | Het betreft enkelvoudige (12 uren) toepassing vs placebo pleister |

PHN= Postherpetische neuralgie.

100 mm VAS = schaal die loopt van 0 (geen pijn) tot 100 (de meest erge, voorstelbare pijn).

Δ =verandering

* In de studies van Rowbotham: PHN op de romp ≥ 1 maand met allodynie; in die van Binder: aanhoudende neuropathische pijn ≥ 3 maanden na genezing van de rash en een gemiddelde pijnintensiteit ≥ 4 op 11 punten NRS schaal; in die van Galer: geen definitie is gegeven, betreft gemengde PHN populatie uit eerdere open studies, deels refractair, die telefonisch aangaf ten minste matige pijnverlichting (4 op 6-punten schaal) op gebruik van de pleister te ervaren.

^a patiënten moesten stoppen met de behandeling als op 2 opeenvolgende dagen de pijnvermindering 2 punten lager was dan de gebruikelijke respons. Galer 1999 en Binder, 2009 gebruikten een 6-punten schaal.

^b 0 is een verergering van de pijn; 1 is geen pijnvermindering 2 is een lichte pijnvermindering; 3 is een matige pijnvermindering; 4 is een substantiële pijnvermindering; 5 is een volledige pijnverlichting.

^c twee 10 uur sessies in kliniek met daarna thuisbehandeling (1-3 pleisters/ dag < 12 uur/dag) gedurende 21 dagen

^d 4 sessies van 12 uur met intervallen ≥ 3 dagen: 1 geen behandeling, 1 placebo pleister, 2 met lidocaïne pleisters.

^e een zogenaamde 'verrijkte' populatie: patiënten die vóór randomisatie goed op de lidocaïne pleister reageerden.

Tabel 1b. Overige studies van lidocaïne pleister, en metanalyses bij postherpetische neuralgie die zijn betrokken in deze beoordeling

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie</i> | <i>onderzoek s-opzet (niveau van bewijs)</i> | <i>Patiënten</i> | <i>interventie en controle</i> | <i>follow-up-duur</i> | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i> | <i>kans op bias*</i> |
|--|--|---|--|-----------------------------------|--|---|
| Baron, 2009 ^{8, 9, 10, 11} | Open studie Non-interioriteit | PHN ^a , DNP n =98 | lidocaïne-pleister vs. Pregabaline 300-600 mg/dag | I:4 wk II:8 wk (combinatie) | NSR-respons ^b | Erg groot, want: Open studie Korte studieduur Kleine populatie |
| Khaliq, 2007 ^{12, 13} | Cochrane review | PHN 3 studies (n=182) | lidocaïne pleister; lidocaïne gel | Eenmalig; 3-4 wk | verlichting van pijn | Erg groot, want: Korte studieduur Kleine populatie |
| Wolff, 2011 ¹⁴ | Netwerkmeta-analyse | PHN 2 studies | lidocaïne-pleister vs. Pregabaline 300-600 mg/dag | 2 dagen -4 weken | Δ pijn tov uitgangswaarde | Erg groot, want: ondanks grote heterogeniteit zijn studies in netwerkmeta-analyse ingesloten |
| Wiffen, 2013 ¹⁵ | Cochrane review | PHN ^a , DNP fibromyalgie n =892 n=535 n=551 | gabapentine 1800-3600 mg/dag; pregabaline 300mg/dag; pregabaline 600mg/dag; placebo | 4-12 weken | responders met ten minste 50% pijn reductie NNH | gebruik is gemaakt van alleen 2 ^e graads bewijs*; matige kwaliteit vg GRADE. |
| Moore, 2014 ¹⁶ | Cochrane review | PHN ^a , DNP fibromyalgie n =1816 | gabapentine 1800-3600 mg/dag; placebo | 4-12 weken | responders met ten minste 50% pijn reductie NNH | gebruik is gemaakt van alleen 2 ^e graads bewijs*; matige kwaliteit vg GRADE. |
| Moore, 2012 ¹⁷ | Cochrane review | PHN ^a , DNP fibromyalgie n =84 | Amitriptyline placebo | 4-12 weken | responders met ten minste 50% pijn reductie | Erg groot, voldoet niet aan 2 ^e graads bewijs* |
| Snedecor 2014 ¹⁸ | Mixed treatment comparison | PHN 33 studies | o.a. lidocaïne-pleister anti-epileptica, TCA's etc | 4-12 weken | responders met ten minste 50% pijn reductie | Erg groot, want: alleen open studies van lidocaïnepleister in mixed treatment comparison ingesloten |

* Volgens de Cochrane reviews (Wiffen, 2013, Moore, 2012, , Moore, 2012) is bij studies voor neuropathische pijn een grote bias richting een grotere werkzaamheid aannemelijk bij kleinere studies en studies die maar enkele weken duren. De kans op bias kan worden verminderd door een uitkomstmaat te kiezen die is gericht op een substantiële pijnreductie (=ten minste 50% reductie van de pijnintensiteit), ITT analyse zonder imputatie (LOCF) voor drop-outs; studies met > 200 patiënten, parallel design, en een studieduur van 8-12 weken. Studies met dergelijke kenmerken hebben de hoogste graad van bewijs. Studies met tweedegraads bewijs hebben wel voldoende patiënten in de vergelijking, maar missen een of meer van bovengenoemde kenmerken, waardoor er enig risico voor bias is. Derdegraads bewijs = wanneer het data betreft over een gering aantal patiënten en met een grote kans op bias of gebruik van uitkomstmaten met een beperkt klinisch nut.

PHN= Postherpetische neuralgie. DNP=Diabetische Neuropathische Pijn

NRS-3= Numerical Rating Scale (11-puntenschaal; van 0= geen pijn tot 10= meest erge voorstelbare pijn) gemiddeld over de afgelopen 3 dagen.

^a De waarden voor PHN zijn apart gerapporteerd; alleen de waarden voor PHN zijn in deze tabel vermeld

^b NRS-3-respons= ≥ 2 punten reductie of ≤ 4 punten na 4 weken behandeling. Het primaire eindpunt was de respons na 4 weken in de per protocol set (PPS), gedefinieerd als een gemiddelde vermindering van ≥ 2 punten gedurende de afgelopen 3 dagen ten opzichte van de uitgangswaarde op de NRS-3 of als een absolute waarde ≤ 4 punten op deze schaal.

Tabel 2. Klinische studies en (met)analyses die niet zijn betrokken in de beoordeling

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i> | <i>reden van verwerpen</i> |
|--|---|
| Lin, 2008 ¹⁹ | |
| Nalamachu, 2006 ²⁰ | Niet geregistreerde indicatie (carpale tunnel syndroom). Op pijnintensiteit was er geen statistisch significant verschil tussen de pleister en naproxen. |
| Tajti, 1999 ²¹ | De vergelijkende behandeling Locaal acetylsalicylzuur is niet op de markt. Niet de geregistreerde indicatie.; het effect op de pijn bij acuut herpes zoster was in deze studie vergelijkbaar. |
| Meier, 2003 ²² | Deels niet geregistreerde indicatie; ong. 55% had PHN. Uitkomsten voor PHN zijn niet apart gerapporteerd. |

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

| <i>titel</i> | <i>uitgevende instantie</i> |
|---|--|
| PAR Versatis 5%, 2010 ²³ | Medicines and Health care products Regulatory Agency (MHRA) |
| SPC Versatis, 2014 ²⁴ | CGB |
| Richtlijn Polyneuropathie, 2005 ^{25, 26} | CBO |
| NICE Guideline Neuropathic pain, 2013 ²⁷ | NICE |
| NHG richtlijn pijnbestrijding ²⁸ | NHG |
| Europese richtlijn neuropathische pijn, 2010 ²⁹ | EFNS |
| FT rapport pregabaline, 2004 ³⁰ | CVZ |
| Recommendations Neuropathic pain NeuPSIG, 2010 ³¹ | The Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain |
| Evidence based review over Herpes Zoster en Post-herpetic Neuralgia, 2011 ³² | World Institute of Pain (WIP) |

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van lidocaïnepleister is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van lidocaïne 5% pleister, bij patiënten met PHN, na 21-28 dagen behandeling (studie KF10004H31 (H31); NPAR; SmPC)

| | Lidocaïne pleister (n = 100) | placebo pleister (n = 50) | p tov placebo |
|--|---------------------------------|------------------------------|---------------|
| <i>primaire eindpunt</i> | | | |
| Δ pijnintensiteit ^a gedurende 3 weken gebruik tov uitgangswaarde (mm VAS) | 18,2 | 14,2 | 0,533 |
| Verschuiving in mm VAS* | van 63,1 naar 44,9 | van 61,4 naar 47,2 | |
| <i>Gemeten na eenmalige toediening</i> | | | |
| Δ pijnintensiteit sessie 1 ^a (mm VAS) uitgangswaard sessie 1 | 9,6 55,5 | 8,4 57,5 | 0,695 |
| Δ pijnintensiteit sessie 2 ^a (mm VAS) uitgangswaard sessie 2 | 12,0 54,4 | 7,8 54,5 | 0,109 |
| pijnintensiteit sessie 3 gemidd ± sd (mm VAS) | 37,4±26,1 | 41,4±23,8 | 0,373 |
| <i>pijnverlichting^b</i> | | | |
| in sessie 1 ^a | 2,0 | 1,8 | 0,334 |
| in sessie 2 ^a | 2,2 | 2,0 | 0,166 |
| in sessie 3 ^a | 2,6 | 2,1 | 0,021 |
| <i>Allodynie^c</i> | | | |
| pijn reductie in sessie 1 ^a ± sd | 0,6 ± 0,7 -30% tov placebo | 0,1 ± 0,6 | <0,001 |
| pijn reductie in sessie 2 ^a ± sd | 0,4 ± 0,6 -20% tov placebo | 0,6 ± 0,6 | 0,018 |
| pijn reductie in sessie 3 ^{a,d} | -12% tov placebo | | 0,40 |

Studie H31 is een placebogecontroleerde fase 2/3 studie. Primaire uitkomsten waren de gemiddelde verandering tov de uitgangswaarde in pijnintensiteit op VAS tijdens sessie 1 en 2, in pijnverlichting tijdens sessie 1 en 2 en 3 en in allodynie tijdens sessie 1 en 2.

De uitkomsten van de sessies 1, 2 en 3 zijn ook in deze tabel opgenomen, hoewel het de uitkomst na een eenmalige toepassing betreft.

*VAS= gemiddelde pijnintensiteit gedurende de 3 weken thuisgebruik in een pijn dagboek ('s avonds genoteerd over de gemiddelde pijn van die dag) vergeleken met de uitgangswaarde vóór de start van de studie gemeten op 100 mm VAS. Tijdens sessie 1 en 2 is gemeten op de uren 1, 2, 4, 6, 8, 10 na applicatie. Tijdens sessie 3 is 4 uur na applicatie gemeten. Tijdens de 3 weken thuisbehandeling is 's avonds de gemiddelde VAS in het dagboek genoteerd als de pleister werd gebruikt.

^a gemiddelde na eenmalige toediening

^b Pijnverlichting is aangegeven op een 6-puntenschaal Verbal Rating Scale (VRS), waarop de pijnverlichting verbaal wordt aangegeven ten opzichte van baseline: 0 is een verergering van de pijn; 1 is geen pijnvermindering 2 is een lichte pijnvermindering; 3 is een matige pijnvermindering; 4 is een substantiële pijnvermindering; 5 is een volledige pijnverlichting. Gemeten is op de uren 1, 2, 4, 6, 8, 10 na applicatie.

^c de ernst van de allodynie is gemeten op een schaal van 0-3: 0 = geen pijn na aanraken; 1 = aanraken is te verdragen, maar wel vervelend; 2 = aanraken verdubbelt de pijn. 3 = aanraken wordt niet verdragen. Pijn reductie is het verschil in allodynie score in het gebied met maximale pijn (rode zone) van de pleister vóór de applicatie en op 6 uur na applicatie. Tijdens sessie 3 is ≥ 4 uur na applicatie gemeten.

^d is geen primair eindpunt maar is beschreven in studierapport.

p in vergelijking met placebo. ns= niet statistisch significant

Alle analyses van klinische eindpunten waren per protocol.

Tabel 5. Gunstige effecten van lidocaïne 5% pleister in fase III RCT's bij PHN patiënten in een een populatie met responders op de lidocaïnepleister met gerandomiseerde onttrekking (enriched enrolment with randomized withdrawal) over een periode tot 2 weken, [SmPC; PAR]

| | Galer, 1999 | | | Binder, 2009 | | |
|---|--|-------------------|--------|---|----------------------------|--------|
| Open-labelfase: het aantal responders ^a (%) | lidocaïne 5% pleister is \geq 1 maand succesvol gebruikt (n=33); gemiddelde gebruiksduur was 3,3 jaar. | | | lidocaïne 5%pleister responders*:137/265 (51,7%) 1 ^e fase= 8 weken open-label (run-in) studie | | |
| Dubbelblinde gerandomiseerde onttrekkingsfase | lidocaïne 5% pleister ^c (n=32) | placebo (n=32) | p | lidocaïne 5% pleister (n = 36) | placebo-pleister (n=35) | p |
| <i>primaire eindpunt</i> | | | | | | |
| <u>Mediane tijd tot stoppen (=time to exit^b) (dagen) FAS</u> | >14 dagen | 3,8 dagen | <0,001 | 13,5 dagen | 9 dagen | 0,151 |
| Time tot exit | PP | - | - | 14 dagen | 6 dagen | 0,0398 |
| | (n=16) | (n=16) | | | | |
| 1e fase cross-over | >14 dagen | 2,7 dagen | <0,001 | - | - | |
| 2e fase cross-over | >14 dagen | 6 dagen | <0,001 | - | - | |

* Voor inclusie moest o.a. de pijnintensiteit tijdens week 8 van de run/in fase toenemen als de pleister niet werd gedragen en tijdens dragen van de pleister mocht de pijnintensiteit niet meer dan 7 op de 11-punten NRS bedragen.

^a In Binder, 2009: Klinisch relevante respons: ten minste matige pijnverlichting, dit is \geq 4 op een 6-puntsschaal (die loopt van 1=verergering tot 6=volledige pijnverlichting).

^b Time to exit= het aantal dagen na randomisatie met op 2 achtereenvolgende dagen \geq 2 punten afname in pijnverlichting op een 6-puntsschaal (die loopt van 1=verergering tot 6=volledige pijnverlichting) vergeleken met de gemiddelde pijnverlichting in de laatste week in fase I.

^c het is een cross-over studie, waarin na randomisatie de helft doorging met de lidocaïne pleister en de andere helft een placebopleister kreeg gedurende 14 dagen, waarna de behandeling van de 2 groepen werd omgewisseld. Tussen de behandelingen was geen uitwasfase.

^d 33 patiënten waren gerandomiseerd; 32 patiënten werden behandeld en vormden de ITT populatie; hiervan staakten 2 de behandeling; PP= 30.

p in vergelijking met controlearm (placebo). - niet van toepassing.

FAS=Full Analysis Set PP=per protocol analyse

Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

Tabel 6. Gunstige effecten van lidocaïne 5% pleister en pregabaline in fase I van open label studie bij PHN en DPN over een periode van 4 weken, non-inferiority analyse[Baron, 2009]

| | Gehele studiepopulatie | | | Subpopulatie met PHN | | |
|---|------------------------------------|---------------|--------|-----------------------|---------------|---|
| | lidocaïne 5% pleister ^c | pregabaline | p | lidocaïne 5% pleister | pregabaline | p |
| PP populatie | n=144 | n=137 | | n=45 | n=43 | |
| <i>primaire eindpunt</i> | | | | | | |
| responders ^b PP (%) | 65,3 | 62,0 | 0,0066 | 62,2 | 46,5 | - |
| <i>secundaire eindpunten</i> | | | | | | |
| baseline NRS-3 ^a | 6,8 | 6,7 | | 6,6 | 6,7 | |
| Δ NRS-3 tov baseline ^a (SD) | -2,5 (2,0) | -2,3 (2,0) | | -2,4 (2,1) | -2,0 (2,2) | |
| % met reductie \geq 30% NRS-3 | 59 | 54 | | 58 | 49 | |
| % met reductie \geq 50% NRS-3 | 39 | 32 | | 36 | 21 | |
| FAS populatie | n=155 | n=153 | | n = 50 | n=48 | |
| Duur van de pijn ^c (mnd) | 51 | 51 | | 29 | 44 | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------|------|--------|------|------|---|
| responders ^b FAS (%) | 66,4 | 61,5 | 0,0023 | 63,3 | 46,8 | - |
|---------------------------------|------|------|--------|------|------|---|

Het betreft een onderzoek in 51 centra uit 14 Europese landen onder 96 patiënten met PHN en 204 patiënten met diabetische polyneuropathie (DPN). Patiënten met PHN zijn geïnculdeerd met neuropathische pijn ≥ 3 maanden na genezing van de rash en met een gemiddelde pijnintensiteit van ≥ 4 op een 11-punten schaal, de NRS-3= NRS-3= een weergave van de pijn over de laatste 3 dagen op de Numerical Rating Schale, een 11-puntenschaal, die loopt van 0= geen pijn tot 10= meest erge voorstelbare pijn.

^a gemiddelde

^b Het primaire eindpunt was de respons na 4 weken, gedefinieerd als een gemiddelde vermindering van ≥ 2 punten gedurende de afgelopen 3 dagen ten opzichte van de uitgangswaarde op de 11-puntenschaal NRS-3 of als een absolute waarde ≤ 4 punten op deze schaal.

^c gemiddelde voorafgaand aan de behandeling

p in vergelijking met controlearm. - niet van toepassing.

FAS=Full analysis set PP=per protocol analyse

Evidentie.

De studies:

Het niet gepubliceerde placebogecontroleerde fase 3 onderzoek van **Rowbotham, 1996a** (studie H31) is uitgevoerd in 2 studiecentra in de VS; dit is in de PAR besproken als een fase II studie. 167 patiënten met PHN op de romp of ledematen en met allodynie (op het gebied dat men benoemt als gebied met maximale PHN pijn) zijn 2:1 gerandomiseerd tussen lidocaïne pleisters en placebo pleister. PHN is in deze studie gedefinieerd als een aanhoudende pijn op huidgebieden langer dan een maand na heling van de huiduitslag veroorzaakt door een uitbraak van herpes zoster. Patiënten mochten wel orale pijnmedicatie tegen PHN gebruiken in een vaste dosering, maar niet andere lokale pijnmedicatie. In de studieprotocollen is niet aangegeven hoeveel en welke comedicaatie is gebruikt. De studie bestaat uit 4 onderdelen: sessie 1 en 2 betreft eenmalige toediening van de pleisters (12 uur op de PHN aangedane huid) na een pre/medicatietest in de kliniek, met > 48 uur tussen beide sessies. Daarna zijn de patiënten gedurende 21-28 dagen thuis behandeld, waarbij men naar behoefte tot 3 pleisters/12 uur per 24 uur mocht plakken. Vervolgens was er een derde sessie in de kliniek, waarin de uitkomsten op VAS en pijnverlichting 4 uur na applicatie werden gemeten. De 4^e fase was een uitwasperiode van 1 week. Na deze uitwasperiode mochten de patiënten instromen in een open label extensie fase.

Primaire uitkomsten waren de gemiddelde verandering tov de uitgangswaarde in pijnintensiteit tijdens sessie 1 en 2, in pijnverlichting tijdens sessie 1 en 2 en 3 en in allodynie tijdens sessie 1 en 2. De primaire eindpunten zijn voor het overgrote deel gebaseerd op éénmalige applicatie van de pleister in sessie 1 en 2. Pijnintensiteit is gemeten met de 100 mm VAS.

Pijnverlichting/-vermindering is gemeten op een 6-punts schaal: 0 is een verergering van de pijn; 1 is geen pijnvermindering 2 is een lichte pijnvermindering; 3 is een matige pijnvermindering; 4 is een substantiële pijnvermindering; 5 is een volledige pijnverlichting. En de ernst van de allodynie is gemeten op een schaal van 0-3: 0: geen pijn na aanraken; 1: aanraken is te verdragen, maar wel vervelend; 2: aanraken verdubbelt de pijn. 3: aanraken wordt niet verdragen. Pijn/allodynie reductie is het verschil in allodynie score in het gebied met maximale pijn (rode zone) 6 uur na applicatie minus de score gemeten vóór applicatie van de pleister.

De uitkomstanalyse is alleen uitgevoerd op de per-protocol (PP) populatie, die bestond uit 100 patiënten in de lidocaïne 5% pleister groep en 50 patiënten in de placebopleister groep. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 74 jaar en de gemiddelde ziekteduur met PHN was 3,0 jaar in de lidocaïne groep en 4,3 jaar in de placebogroep. De pijn was matig ernstig: 62 mm op een 100 mm VAS schaal en dat gold ook voor allodynie (1,8 op een 0-3 schaal).

Resultaten (zie tabel 4). Het effect van 3 weken thuisgebruik met de lidocaïnepleister op de gemiddelde pijnintensiteit gemeten op 100 mmVAS vergeleken met de uitgangswaarde van vóór de start van de studie was niet statistisch significant verschillend van die van de placebopleister. Beide pleisters hadden een significant gunstig effect ten opzichte van de pre-studie uitgangswaarde. Ook de primaire uitkomsten van de sessies 1 en 2 zijn in tabel 4 opgenomen, hoewel het de uitkomsten na een eenmalige toepassing betreft. De in deze sessies na een eenmalige toepassing gemeten pijnvermindering was maximaal na 4 uur en

bedroeg 12 mm op de 100 mm VAS pijnschaal en 0,5 punten op de allodynie (op een 4 puntenschaal). Bij voortgezette behandeling zag men na 3 weken een toename van de effecten op de pijnintensiteit en de pijnverlichting. Het effect op de allodynie nam bij langer gebruik van de pleister af. Op het eind van de studie was het verschil in reductie van allodynie niet meer significant verschillend van placebo

Op pijnintensiteit werd geen statistisch significant verschil gemeten tussen éénmalige toediening van de lidocaïne 5% pleister en de placebopleister. Op pijnverlichting werd op één meetpunt een statistisch significant verschil gemeten (sessie 3).

In de eerste week na staken van de 21-28 dagen durende behandeling was er een significant grotere toename in VAS pijn bij de patiënten die in de dubbelblinde fase de lidocaïne pleister (VAS van 35,5 naar 55,0 mm) hadden geplakt, vergeleken met de patiënten in de arm met de placebo pleister (VAS van 40,9 naar 49,5 mm)³³. Op het eind van de uitwasperiode was er geen verschil in VAS score tussen lidocaïne en placebo (56,4 vs 55,5). Deze was wel lager dan op de uitgangswaarde voor de studie (63,1 en 61,3).

In een subgroep van patiënten met matige tot ernstige pijn op de Neuropatic Pain Score (NPS; een score $\geq 4/10$ voor 6 van de 10 NPS-items) kon **Galer, 2002**³⁴ posthoc wel statistisch significante verschillen aantonen in de verandering op diverse combinaties van NPS-items, die specifiek neuropatische pijn weerspiegelen in het voordeel van de lidocaïnepleister ten opzichte van de placebopleister.

In een ander fase II onderzoek, **Rowbotham, 1996b** (studie H21) bij 35 patiënten naar eenmalige applicatie van de pleister was er in een post hoc analyse, en gemeten in de eerste 2 sessies samen op reductie in VAS wel een statistisch significant ten opzichte van de placebopleister. In de PAR wordt aangegeven dat het gaat om geringe verschillen tussen lidocaïne en placebo, nl 6 mm op de 100 mm VAS en 0,3 op pijnverlichting.

In de PAR en de SmPC worden 2 voor de registratie belangrijke gecontroleerde onderzoeken genoemd. Voor de uitkomsten van deze pivotal RCT's ten opzichte van placebo: zie tabel 5. Het eerste onderzoek (**Galer, 1999**) was een cross-over onderzoek waarin patiënten gedurende 14 dagen werden behandeld met 5%-lidocaïnepleisters gevolgd door placebo, of vice versa. De onderzochte populatie was een populatie met responders op de lidocaïnepleister. Het primaire eindpunt was de tijd, waarop patiënten stopten met het onderzoek, omdat hun pijnverlichting op 2 achtereenvolgende dagen twee punten lager was dan hun normale respons op een 6-puntsschaal (met een bereik van erger tot volledige verlichting). Het secundaire eindpunt was de voorkeur van de patiënten. De gemiddelde leeftijd was 77 jaar; gemiddelde ziekteduur 7,3 jaar. De meeste patiënten gebruikten geen andere pijnmedicatie. 22% gebruikte tijdens de studie rescuemedicatie: 9% tijdens behandeling met de lidocaïne pleister en 12,5% tijdens gebruik van de placebo pleister. De middelen: opiaten (12,5%), paracetamol (12,5%), NSAID (3%), tricyclisch antidepressivum (3%).

Resultaten (zie tabel 5): 30 van de 32 patiënten voltooiden het onderzoek. De mediane tijd om te stoppen met het onderzoek was 4 dagen voor de placebopleister en 14 dagen voor de 5%-lidocaïnepleister ($p < 0,001$); geen van de patiënten die werden behandeld met de 5%-lidocaïnepleister stopte tijdens de twee weken durende behandelperiode. 78% gaf de voorkeur aan de lidocaïnepleister, 9% van de patiënten gaf de voorkeur aan de placebopleister en 12,5% had geen voorkeur

In het tweede pivotal onderzoek, uitgevoerd in 33 centra in 12 Europese landen (**Binder, 2009**) werden in de 1e fase 265 patiënten met postherpetische neuralgie gedurende 8 weken open-label behandeld met de 5%-lidocaïnepleister (zonder placebogroep). Per dag konden tot 3 pleisters worden geplakt gedurende max. 12 uur/dag afhankelijk van de grootte van het huidoppervlak dat pijnlijk is. Patiënten ≥ 50 jaar met neuropatische pijn ≥ 3 maanden na genezing van de rash en met een gemiddelde pijnintensiteit van ≥ 4 op een 11-punten schaal konden meedoen. Patiënten mochten wel orale pijnmedicatie tegen PHN gebruiken in een vaste dosering, maar geen andere lokale pijnmedicatie. In de 2^e fase werden responders op de 5%-lidocaïnepleister uit de eerste fase, gerandomiseerd naar placebo of 5%-lidocaïnepleister. De duur van de 2^e fase bedroeg 2-14 dagen. Het primaire eindpunt was net als in de studie

van Galer, 1999 de 'time to exit' gedefinieerd als het aantal dagen na randomisatie waarbij op twee achtereenvolgende dagen de pijnverlichting ten minste 2 punten lager was vergeleken met de gemiddelde pijnverlichting in de laatste week in fase I op een 6-puntsschaal (van erger tot volledige verlichting). Bereiken van dit eindpunt leidde tot terugtrekking van de patiënt uit het onderzoek (=time to exit). Secundaire uitkomstmaten waren o.a. dagelijkse en wekelijkse bepalingen van pijnintensiteit, pijnverlichting, Chronic Pain sleep Inventory, Short-Form McGill Pain Questionnaire, SF-36 en allodynietest. De gemiddelde leeftijd was 72,5 jaar; gemiddelde ziekteduur 37 maanden. De meeste patiënten (71%) gebruikten andere pijnmedicatie; de meest gebruikte middelen waren anti-epileptica.

Resultaten (zie tabel 5): In de 1^e niet-gecontroleerde fase van de studie reageerde 51,7% van de patiënten op de behandeling met de lidocaïnepleister, met ten minste matige pijnverlichting, dit is gedefinieerd als ≥ 4 punten op een 6-puntsschaal (die loopt van verergering tot volledige verlichting). In de 2^e fase van dit onderzoek werden 71 van de responders op de 5%-lidocaïnepleister uit de eerste fase, gerandomiseerd naar gebruik van placebo of 5%-lidocaïnepleister gedurende 2-14 dagen. Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als gebrek aan werkzaamheid op twee achtereenvolgende dagen wanneer, de pijnverlichting op een 6-puntsschaal met ten minste 2 punten was afgenomen. Als dit punt was bereikt leidde dat tot terugtrekking van de patiënt uit het onderzoek. 9 van de 36 (25%) patiënten met de lidocaïnepleister en 16 van de 35 patiënten met placebopleister (46%) stopten, omdat ze onvoldoende baat hadden bij de behandeling en voldeden aan het stopcriterium, nl de pijnverlichting was 2 punten lager dan normaal (op een 6-puntsschaal). De uitkomsten op de secundaire uitkomstmaten zijn in de publicatie niet systematisch weergegeven.

Post-hoc analyses van het tweede onderzoek van Binder, 2009 lieten zien dat de initiële respons onafhankelijk was van de ziekteduur.

In een gecontroleerd open-label, non-inferioriteitsonderzoek (**Baron, 2009**) was in de eerste 4 weken durende fase van het onderzoek bij een subgroep van 98 (in de SmPC) of 96 (in de publicatie) patiënten met PHN de werkzaamheid van lidocaïne 5% pleister vergelijkbaar met die van pregabaline met een gunstig veiligheidsprofiel. Het betreft een onderzoek in 51 centra uit 14 Europese landen onder 96 patiënten met PHN en 204 patiënten met diabetische polyneuropathie. Patiënten mochten tot 3 pleisters per dag aanbrengen op het pijnlijkste gebied gedurende maximaal 12 uur per 24 uren periode. Pregabaline is gedoseerd volgens de SmPC: begin dosering 150 mg per dag in 2-3 giften in de eerste week, in de 2^e week verhogen tot 300 mg per dag, na een extra week indien nodig verhogen tot 600 mg per dag. Gemiddeld zijn 1,7 pleisters/dag gebruikt. De gemiddelde pregabaline dosering in week 4 voor de subgroep met PHN is niet in de publicaties gegeven. Patiënten zijn geïncludeerd met neuropatische pijn ≥ 3 maanden na genezing van de rash en met een gemiddelde pijnintensiteit van ≥ 4 op een 11-punten schaal, de Numerical Rating Scale (NRS-3; van 0= geen pijn tot 10= meest erge voorstelbare pijn). De gemiddelde leeftijd (van de PHN populatie) was 66 jaar in de lidocaïne 5% pleister groep en 64 jaar in de pregabaline groep. Het primaire eindpunt was de respons na 4 weken in de per protocol set (PPS), gedefinieerd als een gemiddelde vermindering van ≥ 2 punten gedurende de afgelopen 3 dagen ten opzichte van de uitgangswaarde op de 11-puntsschaal NRS-3 of als een absolute waarde ≤ 4 punten op deze schaal. Fase 2 van de studie was een 8 weken durende combinatiebehandeling, gevolgd door een 4 weken durende fase waarin pregabaline geleidelijk werd gestopt.

Patiënten met een NRS-3 > 4 kwamen in fase 2 in aanmerking voor de combinatiebehandeling, waarin aan de behandeling uit de 1^e fase of lidocaïnepleister of pregabaline werden toegevoegd; bij de patiënten met NRS-3 ≤ 4 werd de monotherapie uit de 1^e fase voortgezet. De conclusie was dat bij patiënten die op de monotherapie onvoldoende reageren, combinatie therapie voor een aanvullend effect zorgt en goed wordt verdragen.

Langetermijn gegevens zijn alleen beschikbaar uit open onderzoek waarin patiënten werden behandeld met lidocaïne 5% pleister, tot 3 pleisters per dag gedurende maximaal 12 uur. In een open-label studie met een duur van 12 maanden (**Hans 2009**)³⁵ bij 247 patiënten met PHN (waarin o.a. ook de patiënten uit de studie van Binder, 2009 konden insluiten; Europese studie KF10004/02) bleef het effect op de gemiddelde pijnintensiteit (op de 11-punten NRS schaal) ten opzichte van de uitgangswaarde behouden. Meer dan de helft van de patiënten

gebruikte ten minste 1 oraal comedicijn, 32,5 % een anti-epilepticum, 14,1% een antidepressivum en 26,5% een gewone pijnstillers. Slechts 143 patiënten maakten de behandeling de eerste 12 maanden volgens protocol af. 102 patiënten gingen door in een vervolgstudie (**Sabatowski 2012**)³⁶ met een extensiefase van 3 jaar. Gaandeweg waren er om verschillende redenen zoveel afvallers dat het einde van de 4 jaar er nog maar 27 patiënten in de vervolgstudie waren.

Indirecte vergelijking

Omdat een methodologisch acceptabele, directe vergelijkende studie met de gebruikelijke behandeling bij PHN ontbreekt, kan bij deze indicatie alleen indirect worden vergeleken. Daarom is geprobeerd ook een indirecte vergelijking te maken. Verder is gekeken naar de belangrijkste uitkomsten van meta-analyses.

Een betrouwbare, kwantitatieve, indirecte, statistische vergelijking kan alleen worden gemaakt als het gaat om dezelfde uitkomstparameters en om een vergelijkbare patiëntengroep met:

- vergelijkbare ziektesymptomen en uitgangswaarden
- een vergelijkbare ziekteduur,
- vergelijkbare voorafgaande medicatie in de anamnese.
- vergelijkbare comedatie
- vergelijkbare behandelduur

De studies met de lidocaïnepleister voldoen niet aan deze eisen: er zijn grote onderlinge verschillen op deze punten en van sommige punten zijn geen gegevens bekend.

In de eerdere beoordeling van pregabaline bij PHN (FT rapport pregabaline, CVZ 2004) is een indirecte vergelijking gemaakt van pregabaline met gabapentine. Hoewel de uitkomstmaten van de verschillende studies divers waren, is toen bij de beoordeling van het effect uitgegaan van een vermindering van pijn van tenminste 50%. In de meeste RCT's met deze middelen waren er gegevens beschikbaar over dit effect gemeten 8 weken na de start van de behandeling met het geneesmiddel.

Tussen de pivotal studies van lidocaïne 5% pleister en de andere voor PHN geregistreerde geneesmiddelen zijn er dermate grote verschillen in studieopzet dat de pivotal studies van lidocaïne 5% pleister niet geschikt zijn voor het maken van een indirecte vergelijking. In tabel 1a komen de pivotal studies van Binder, 2009 en die van Galer, 1999 niet in aanmerking omdat in deze studies een populatie met responders op de lidocaïnepleister is opgenomen, waarvan vooraf al vaststond dat deze gunstig op de lidocaïne pleister reageerde. Uit de studie van Rowbotham zijn geen gegevens over het percentage met een vermindering van pijn met ten minste 50% ten opzichte van de placebo pleister bekend. Verder kon in deze studie de pleister worden toegevoegd aan een behandeling met systemische middelen; hoeveel patiënten co-medicatie hadden met andere orale middelen is niet bekend en ook niet om welke middelen het ging. In de studie van Binder, 2009 gebruikte 71% ook orale pijnmedicatie.

De conclusie is dat een betrouwbare indirecte vergelijking niet kan worden gemaakt door het ontbreken van de gewenste uitkomstmaten in een vergelijkbare patiëntenpopulatie met PHN van de lidocaïnepleister ten opzichte van de placebopleister.

Uitkomsten meta-analyse's:

1. In de voor de **NICE richtlijn, 2013** uitgevoerde meta-analyse over de effectiviteit van diverse behandelingen bij neuropatische pijn zijn alle met de lidocaïne pleister uitgevoerde studies uitgesloten voor opname omdat deze of open studies betroffen of studies met een populatie met responders op de lidocaïnepleister. Verder lukte het in de voor de NICE richtlijn uitgevoerde meta-analyse over de effectiviteit van diverse behandelingen bij neuropatische pijn niet om via de GRADE systematiek een relevante kritische uitkomstmaat te vinden waarover in de studies voldoende gegevens beschikbaar zijn, om daaruit conclusies met voldoende zekerheid en kwaliteit te trekken. Ook over een relatieve pijnvermindering met 30% of 50% waren in enkele studies geen gegevens beschikbaar. Uiteindelijk kwam men als relevante uitkomstmaat uit bij een pijnvermindering van tenminste 2 punten op een 10-punten schaal. Kanttekeningen van de richtlijncommissie bij deze uitkomstmaat zijn dat:

- de impact van deze maat afhangt van de uitgangswaarde van de pijn;
- een continue pijnmaat bij chronische pijn moeilijk te interpreteren is.

Uit de uitgevoerde analyses komt voor amitriptyline, duloxetine en pregabaline consistent naar voren dat ze de pijn bij neuropatische pijn ten opzichte van placebo verlagen. Voor

nortriptyline is er te weinig evidence vanuit onderzoeken.

Conclusie. De NICE beoordeling is gedaan via GRADE; lidocaïne komt niet voor in de aanbevelingen omdat er te weinig gegevens over zijn. Voor neuropatische pijn beveelt de NICE duloxetine en pregabaline met amitriptyline en gabapentin als startbehandeling aan. Nortriptyline wordt niet meer aanbevolen.

2. Cochrane analyses:

Ook in de Cochrane reviews zijn geen onttrekkingstudies in een populatie met responders op de lidocaïnepleister gepoold omdat deze een te hoge inschatting van de werkzaamheid geven. In een Cochrane review (**Khaliq, 2007**) naar de effectiviteit en veiligheid van op de huid aangebrachte lidocaïne (gel en pleisters) bij de behandeling van PHN zijn 3 studies met in totaal 182 patiënten met lidocaïne gel of -pleisters en 132 controle patiënten ingesloten; de grootste studie was de niet-gepubliceerde studie van Rowbotham, 1996a met een behandeling tot 28 dagen. De andere 2 kleinere studies gaan beide om eenmalige behandeling. In 2 studies was er enige verlichting van de pijn ten opzichte van placebo. Sommige patiënten kunnen voordeel ondervinden van topicaal lidocaïne, maar er is meer en sterker bewijs voor andere middelen. De conclusie dat er nog onvoldoende bewijs is om topicaal lidocaïne als eerstelijns middel in de behandeling van PHN met allodynie aan te bevelen. In een literatuursearch naar (semi-) gerandomiseerde studies met lokale applicaties van lidocaïne in april 2011 zijn geen nieuwe studies gevonden. De conclusies van de 2013 update zijn daarom ongewijzigd ten opzichte van die uit 2007. Deze update is later weer teruggetrokken en een protocol voor een nieuwe review met nieuwe auteurs (**Derry, 2014**) is aangekondigd.

In een Cochrane review (**Wiffen, 2013**) naar de effectiviteit en veiligheid van anti-epileptica is uitgegaan van studies met het hoogst beschikbare bewijs. Dit bleek voor de anti-epileptica bij PHN graad 2 bewijs. Aan graad 2 bewijs stelt men de volgende eisen: studies met ten minste 200 patiënten, maar waar aan 1 of meer van de andere eisen voor eerstegraads bewijs niet is voldaan (d.i. gegevens over ten minste 50% reductie in pijnintensiteit, IIT analyse, geen last observation carried forward (LOCF) of andere imputatie voor dropouts, studieduur van ten minste 8 weken, parallel design). Voor PHN zijn in deze review 3 studies met graad 2 bewijs met in totaal 892 patiënten met gabapentine 1800-3600 mg en gegevens over ten minste 50% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo ingesloten. Verder ook van dezelfde graad 2 bewijs: 3 studies met in totaal 535 patiënten met pregabaline 300 mg en 3 studies met in totaal 551 patiënten met pregabaline 600 mg. Voor ten minste 30% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo was er 1 studies met graad 2 bewijs met in totaal 191 patiënten voor pregabaline 300 mg en 2 studies met in totaal 600 patiënten. De puntschatting voor de NNT voor ten minste 30% en 50% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo was voor pregabaline 600 mg/dag resp. 2,7 en 4,0.

In een Cochrane review (**Moore, 2014**) naar de effectiviteit en veiligheid van het anti-epilepticum gabapentine is net als bij Wiffen, 2013 ook uitgegaan van studies met het hoogst beschikbare bewijs. Dit bleek ook bij PHN graad 2 bewijs. Voor PHN zijn in deze review 6 studies over gabapentine 1800-3600 mg met graad 2 bewijs met in totaal 1816 patiënten en gegevens over ten minste 50% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo ingesloten. Over ten minste 30% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo waren er 2 studies met graad 2 bewijs met in totaal 529 patiënten. De puntschatting voor de NNT voor ten minste 30% en 50% reductie in pijnintensiteit ten opzichte van placebo was voor gabapentine resp. 6,0 en 8,0. Gabapentine scoorde significant beter op het percentage patiënten met ten minste 50% pijnreductie vergeleken met placebo ten opzichte van de uitgangswaarde: 34% voor gabapentine en 21% voor placebo).

In een Cochrane review (**Moore, 2012**) naar de effectiviteit en veiligheid van amitriptyline heeft men net als bij Wiffen, 2013 ook geprobeerd uit te gaan van studies met het hoogst beschikbare bewijs. Voor specifiek PHN alleen bleek er niet voldoende graad 2 bewijs. Alleen als voor amitriptyline de studies naar neuropatische pijn bij PHN werden gecombineerd met die bij DPN en pijn na beroerte met fibromyalgie kwam men tot 8 studies met 687 patiënten. Hierin was er een statistisch significant voordeel voor amitriptyline, nl 38% vs 16% voor placebo, met een NNT van 4,6 (3,6-6,6). Voor specifiek PHN zijn in deze review 5 studies met amitriptyline geëvalueerd, waarvan de grootste studie 62 patiënten bevatte. 2 studie hadden een studieduur van 6 weken en 2 een studieduur van 5 weken. 3 studies hadden een cross-over opzet. 1 had geen dichotome uitkomsten. 2 studies includeerden een placebo en een actieve vergelijking. In 2 studies was amitriptyline beter dan placebo, maar dit was gebaseerd op een vergelijking met slechts 84 patiënten. De auteurs beargumenteren dat men genoeg

heeft genomen met lager bewijs dan men nu normaliter vraagt, omdat amitriptyline een cruciaal belangrijk middel is bij de behandeling van neuropathische pijn. Daarom heeft men kortere, kleinere en cross/over studies geaccepteerd en studies met een onduidelijke uitkomstdefinitie. De minimumeis was gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken. Men wijst er wel op dat dit lagere bewijs leidt tot meer positieve bias en dat met dit minder onderbouwde bewijs men geen vergelijking met andere middelen kan maken.

3. Overige metanalyse's. In een systematische review van **Wolff, 2011** is de lidocaïne pleister vergeleken met o.a. amitriptyline, pregabaline en gabapentine. Ondanks grote heterogeniteit van de studies is een netwerk metanalyse uitgevoerd. Voor de lidocaïnepleister zijn daarin 2 studies meegenomen, nl die van Rowbotham, 1996a en de onttrekkingsstudie van Binder, 2009 in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. De conclusie van de netwerkmetanalyse was dat alleen lidocaïne pleister en gabapentine vergeleken met placebo een grotere verandering van de pijn ten opzichte van de baseline gaven. Verder was de lidocaïne pleister op deze uitkomstmaat effectiever dan gabapentine en pregabaline. Voor de uitkomstmaat pijnverlichting waren alleen gabapentine en lidocaïne pleister werkzaam dan placebo en was het effect van lidocaïne pleister vergelijkbaar met dat van gabapentine. Door de auteurs wordt gewezen op de kleine patiëntenaantallen, de kleine studies en de geringe kwaliteit, en dat nader onderzoek nodig is.

De review van **Hempenstall, 2005**³⁷ concludeert dat er bewijs voor werkzaamheid is van TCA's, bepaalde opioïden en gabapentine en pregabaline bij PHN. In deze review zijn studies bij PHN geïncludeerd met alleen dichotome gegevens over uitkomstmaten. De gegevens voor lidocaïnepleister zijn alleen gebaseerd op de onttrekkingsstudie van Galer, 1999 in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. Hieruit is berekend dat de NNT voor lidocaïne 5% pleister bij PHN 2,0 bedraagt, op basis van het hoogste niveau van pijnverlichting gedurende de laatste 5 dagen. De hier berekende NNT's voor TCA's, gabapentine en pregabaline zijn resp. 2,6 en 4,4 en 5,0.

In de systematische review van **Snedecor, 2014** zijn gegevens van 28 studies bij PHN geïncludeerd over 21 interventies en 4317 patiënten. Voor de lidocaïne pleister zijn alleen de gegevens uit de open studies van Baron, 2009 en Rehm, 2010 (combinatiebehandeling) voor PHN meegenomen, waardoor verdere bespreking van deze review overbodig is.

Conclusie metanalyses:

Voor metanalyses waarin is gekeken naar de kwaliteit van het bewijs, zoals die van NICE en Cochrane komen de met lidocaïnepleister uitgevoerde studies om methodologische (open studie of een populatie met responders op de lidocaïnepleister) en andere aanvullende redenen (geen ITT analyse, kleine studiepopulatie, te korte studieduur, geen uitkomstmaat gericht op een substantiële pijnreductie (=ten minste 50% reductie van de pijnintensiteit)) niet in aanmerking voor inclusie. De uitkomsten van de review van Wolff en die van Hempenstall waarin deze uitkomsten wel voor vergelijking zijn meegenomen zijn daarmee voor de WAR niet voldoende betrouwbaar.

Extrapolatie.

De verlichting van de pijn in de studie van Rowbotham, 1996 betreft alleen de ingesloten patiënten met PHN op een duidelijke plaats op de romp of ledematen en met allodynie. Vooral toepasbaarheid is een beperking voor extrapolatie van het effect naar PHN op andere lichaamsdelen, en bij mindere duidelijke lokalisatie van de pijn.

Discussie.

De werkzaamheid van lidocaïne 5% pleister bij postherpetische neuralgie (PHN) is slechts beperkt onderzocht. Er is geen dubbelblind gecontroleerd onderzoek gepubliceerd waarin lidocaïne 5% pleister direct is vergeleken met de gebruikelijke behandeling. De enige studie met een directe vergelijking (met pregabaline) is een 4 weken durend open onderzoek (Baron, 2009).

Geen van de dubbelblind gecontroleerde onderzoeken voldoet aan de in de EMA richtlijn voor neuropathische pijn gestelde eisen, nl een behandelduur van minimaal 12 weken en een vooraf vastgesteld minimaal behandelingseffect (MID). De meeste onderzoeken zijn van korte duur en betreffen gecontroleerde onderzoeken in een populatie met responders op de lidocaïnepleister, waarbij vooraf duidelijk was dat de patiëntenpopulatie gunstig reageerde op de lidocaïnepleister; zie tabel 1.

Het onderzoek dat het dichtst in de buurt komt van de EMA-eisen is het niet gepubliceerde placebogecontroleerde fase 3 onderzoek van **Rowbotham, 1996a** (studie H31). De behandelduur in deze RCT is echter ook maar 3-4 weken. Bij deze studie zijn de volgende kanttekeningen/opmerkingen:

-De pijnintensiteit, pijnverlichting en reductie van allodynie is in H 31 alleen gemeten op de uren van de dag dat de pleister is gebruikt. Het effect op de pijnintensiteit in de 3^e sessie is 4 uur na applicatie maximaal. Dat betekent dat het gemeten effect groter is dan het werkelijke effect over de hele dag.

-Het betreft een PP- en geen ITT- analyse.

-Er waren veel primaire eindpunten waardoor de kans op een positieve uitkomst groter is.

-De ziekteduur was langer in de placebogroep, nl 4,5 vs 3,1 jaar.

-De lange ziekteduur wijst er op dat het gaat om refractaire patiënten. De pleister is toegevoegd aan orale stabiele medicatie. Welke middelen en bij hoeveel van de patiënten ook orale medicatie gebruikte is niet bekend omdat de comediatie en eerdere medicatie niet is gespecificeerd.

- In sessie 3 was er een snellere pijnverlichting in de lidocaïne arm, waardoor de gemiddelde waarden op het eind van de behandeling in de placebo-arm lager waren dan in de lidocaïne arm. Uiteindelijk was het effect van de placebopleister en lidocaïnepleister vergelijkbaar. Er blijkt sprake van een groot placebo effect van de pleister. Tussen de lidocaïne pleister en de placebopleister was er na 3-4 weken behandeling geen statistisch significant verschil meer meetbaar op pijnintensiteit en allodynie. Alleen bij stoppen van de medicatie ziet men een significant effect ten opzichte van placebo, waarbij na gebruik van de lidocaïne pleister de pijn sneller toeneemt dan na stoppen van de placebopleister. Op het eind van de stopweek was de op VAS gemeten pijn in beide groepen vergelijkbaar. Een sneller stijgen van de VAS scores na staken van de behandeling in de lidocaïne arm wordt gezien als een bevestiging van de respons op de pleister. Het geeft geen echter geen inzicht in de grootte van het effect.

-Verklaringen die worden gegeven voor het geringer effect op de allodynie na langduriger gebruik van lidocaïne tijdens sessie 3: tachyfylixie, variabiliteit. (p 518 van 534 uit het niet gepubliceerde rapport).

Aanvullend effect bij therapieresistente patiënten of als toegevoegde behandeling ('add on') aan bestaande behandelingen.

Er zijn onvoldoende gegevens over een effect bij therapieresistente patiënten. In geen enkele studie is deze subgroep specifiek gedefinieerd als de onderzochte populatie.

De enige studie die als bron kan dienen voor een antwoord op de vraag of lidocaïnepleister een aanvullende waarde heeft bij de bestaande behandelingen is de studie van Rowbotham (1996 a en de posthoc subgroepanalyse in 1996b) waarin lidocaïne pleister is toegevoegd aan bestaande orale behandelingen. De conclusie is dat in deze studies een statistisch significant en relevant effect onvoldoende ten opzichte van de placebopleister is aangetoond.

Discussiepunten bij de pivotal onderzoeken van Galer, 1999 en Binder, 2009 (tabel 5).

-Beide onderzoeken zijn studies in een populatie met responders op de lidocaïnepleister met gerandomiseerde onttrekking (enriched enrolment with randomized withdrawal) over een periode tot 2 weken. Het onderzoek van Galer is een cross-over onderzoek met een statistisch significant effect op het primaire eindpunt, de time to exit in het voordeel van de lidocaïnepleister. In het onderzoek van Binder met een parallelle opzet werd op de time to exit geen statistisch significant effect bereikt in de ITT populatie, maar alleen in de per protocol populatie.

-In het onderzoek van Galer kon men tijdens de studie pijnmedicatie als rescue gebruiken. In het gebruik hiervan zien we geen opvallende verschillen tussen beide armen: 12,5% in de placebo-arm en 9% in de lidocaïne-arm.

-In het onderzoek van Binder is de pleister gebruikt als 'add-on' behandeling aan orale pijnmedicatie bij 71% van de patiënten. De aard van de pijnmedicatie is niet gespecificeerd, anders dan dat anti-epileptica de meest gebruikte middelen waren. In het onderzoek van Galer, 1999 gaat het om patiënten met een langere ziekteduur van gemiddeld 7,3 jaar, die in de meeste gevallen geen andere pijnmedicatie gebruikten. Over eventuele eerdere medicatie wordt in de studie geen melding gedaan. Gezien de lange ziekteduur is het echter aannemelijk

dat beide onderzoeken met name therapieresistente patiënten betreffen, die onvoldoende reageren op orale middelen of die niet verdragen vanwege bijwerkingen.

- In de eerste week na staken van de 21-28 dagen durende behandeling in de studie van **Rowbotham, 1996a** (studie H31) was er een significant grotere toename in VAS pijn bij de patiënten die in de dubbelblinde fase de lidocaïne pleister (VAS van 35,5 naar 55,0 mm) hadden gepakt, vergeleken met de patiënten in de arm met de placebo pleister (VAS van 40,9 naar 49,5 mm). Op het eind van de uitwasweek was er geen verschil in VAS score tussen lidocaïne en placebo (56,4 vs 55,5). Deze was in beide armen wel lager dan op de uitgangswaarde voor de studie (63,1 en 61,3). Met een dergelijke snellere terugkeer van de pijn na staken van de actieve behandeling, heeft men in de pivotal verrijgings/stopstudies van Binder en Galer gebruik gemaakt. De uitkomst van deze studie kan daarom deels aan een dergelijk 'reboundachtig' effect toegeschreven worden.

Algemene opmerking bij de pivotal studies:

-Omdat bij PHN dosis-responsstudies met de lidocaïne pleister ontbreken is het onduidelijk wat de optimale applicatieduur en de optimale lidocaïneconcentratie in de pleister is om een lokaal effect te bereiken. Er zijn geen dose-range studies gevonden, noch variaties in de pleistervrije periode.

Directe en indirecte vergelijking.

Vanwege methodologische redenen kan men uit de direct vergelijkende, open studie van Baron geen conclusie trekken over aanwezigheid of ontbreken van een verschil in werkzaamheid tussen lidocaïne 5% pleister en pregabaline. Ook een indirecte vergelijking stuit op problemen omdat de pivotal studies voor de lidocaïne 5% pleister gebruik hebben gemaakt van populaties met responders op de lidocaïnepleister en er geen RCT's zijn met lidocaïne 5% pleister met voor vergelijking geschikte dichotome uitkomstmaten. Voor een vergelijking van lidocaïne pleister met de gebruikelijke behandeling bij PHN ontbreken geschikte RCT's met lidocaïne pleister. In een klein open onderzoek was het effect van lidocaïne pleister vergelijkbaar met dat van pregabaline; echter de bewijskracht van dit onderzoek is erg laag. Voor lidocaïne pleister bij PHN is slechts een beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. De uitgevoerde studies zijn te kort en er zijn veel methodologische kanttekeningen. Een groot deel van het effect kan men toeschrijven aan de placebopleister. In een niet-verrijkte populatie kan de werkzaamheid van de lidocaïne pleister bij PHN zich in kortdurende RCT's niet voldoende onderscheiden van die van een placebopleister.

De conclusie in de PAR is dat er voor lidocaïne pleister bij PHN slechts een beperkt bewijs is voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. Toch meent men dat er enig klinisch voordeel is aangetoond. In de SmPC wordt een deel van het effect toegeschreven aan het beschermende effect van de placebopleister (bv tegen de pijn die ontstaat door het schurend effect van de kleding over de huid). Verder is een lokaal pijnstillend effect algemeen geaccepteerd.

Conclusie.

Een gunstig effect van lidocaïne pleister bij PHN is onvoldoende aangetoond. Voor lidocaïne pleister bij PHN is slechts een beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. Deels gaat het in de onderzoeken met lidocaïnepleister om (zeer landurig) therapieresistente patiënten en is de behandeling met de pleister toegevoegd aan een behandeling met orale pijnmedicatie. De uitgevoerde studies zijn te kort, te klein en er zijn veel methodologische kanttekeningen. In een niet-verrijkte populatie kon de werkzaamheid van de lidocaïne pleister bij PHN zich in kortdurende RCT's niet voldoende onderscheiden van die van een placebopleister. Een deel van het effect kan men toeschrijven aan de placebopleister. Voor een vergelijking van lidocaïne pleister met de gebruikelijke behandeling bij PHN zijn de gegevens over de uitkomsten in de RCT's met lidocaïne pleister onvoldoende. Ook is een aanvullend effect van de pleister toegevoegd aan bestaande behandelingen ten opzichte van de placebopleister onvoldoende aangetoond.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Ongunstige effecten van lidocaïne pleister, TCA's, pregabaline en gabapentine (SmPC's)

| | <i>Lidocaïne pleister</i> | <i>TCA's</i> | <i>pregabaline</i> | <i>gabapentine</i> |
|----------------|---|--|---|---|
| meest frequent | <p>Zeer vaak (> 10%): reacties op de plaats van aanbrengen (zoals een branderig gevoel, dermatitis, erytheem, pruritus, huiduitslag, huidirritatie en blaasjes). Soms: huidlaesie, huidletsel. Zeer zelden: open wond, anafylactische reactie, overgevoeligheid.</p> | <p>Zeer vaak (> 10%): anticholinerge effecten zoals droge mond, verminderde maag-darmpiliteit, accommodatiestoornis, palpitaties, en tachycardie; gewichtstoename, sedatie, duizeligheid, tremor, hoofdpijn, misselijkheid, overmatige transpiratie, (orthostatische) hypotensie. Vaak (1-10%): cardiovasculaire afwijkingen zoals geleidingsstoornissen en andere aritmieën, abnormaal ECG, verlengd QT- en QRS-complex, concentratiestoornis, smaakstoornis, paresthesie, ataxie, visusstoornissen, mictiestoornissen, vermoeidheid, verwardheid, libido- en erectiestoornis.</p> | <p>Zeer vaak (> 10%): slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn. Vaak (1-10%): euforie, verwarring, irritatie, desorientatie, slapeloosheid, afgenomen libido, ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie wazig zien, diplopie, vertigo, misselijkheid, braken, diarree, droge mond, obstipatie, flatulentie, spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicale spasme, erectiele disfunctie, (perifeer) oedeem, vallen, dronken gevoel, vermoeidheid, gewichtstoename</p> | <p>Zeer vaak (> 10%): slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts. Vaak (1-10%): longontsteking, luchtweginfectie, (urine)infectie en middenoorontsteking alleen bij kinderen; met name bij kinderen agressief gedrag en hyperkinesie; vermoeidheid, verwarring, angst, depressie, gewichtstoename, anorexia, toename eetlust, amnesie, hoofdpijn, slapeloosheid, tremor, dysartrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, veranderde reflexen, diplopie, amblyopie, hoge bloeddruk, vasodilatatie, hoesten, maag-darmklachten, gingivitis, huiduitslag, jeuk, artralgie, asthenie, influenzasyndroom, spieren rugpijn, spierschokken, gezichtsoedeem, impotentie, leukopenie, purpura, letsels.</p> |

Evidentie.

De bijwerkingenfrequentie van de lidocaïnepleister is vergelijkbaar met die van een placebopleister. Verwacht kan worden dat ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen na applicatie van de lidocaïnepleister krijgt. Dit zijn gelokaliseerde reacties. De meest gemelde bijwerkingen zijn reacties op de plaats van aanbrengen (zoals een branderig gevoel, dermatitis, erytheem, pruritus, huiduitslag, huidirritatie en blaasjes). Alle bijwerkingen zijn voornamelijk licht en matig van intensiteit. Van deze bijwerkingen leidde minder dan 5% tot stopzetting van de behandeling.

Systemische bijwerkingen na het juiste gebruik van de pleister zijn onwaarschijnlijk, aangezien de systemische concentratie van lidocaïne zeer laag is.

In een gecontroleerd open-labelonderzoek (**Baron, 2009**) bij een subgroep van 98 patiënten met PHN had lidocaïne 5% pleister vergeleken met pregabaline een gunstig veiligheidsprofiel. De Cochrane review (**Wiffen, 2013**) naar de effectiviteit en veiligheid van anti-epileptica meldt dat bijwerkingen bij pregabaline 300-600 mg statistisch significant vaker optreden dan bij placebo. Voor pregabaline 600 mg/dag staakt 22% vs 8% de behandeling vanwege bijwerkingen, 83% vs 67% heeft tenminste 1 bijwerking, 34% vs 6% heeft last van

duizeligheid. Ernstige bijwerkingen (3%) kwamen niet vaker voor dan bij placebo. In de Cochrane review (**Moore, 2014**) naar de effectiviteit en veiligheid van gabapentine onder meer dan 4000 patiënten treden bijwerkingen bij gabapentine in dagdoses van ≥ 1200 mg statistisch significant vaker op dan bij placebo, 11% vs 8% staakt de behandeling vanwege bijwerkingen, 62% vs 50% heeft tenminste 1 bijwerking, 19% vs 6% heeft last van duizeligheid, 14% vs 5% van slaperigheid, 7% vs 2% perifeer oedeem en 9% vs 1% ataxie/een instabiele loop. Ernstige bijwerkingen (3%) kwamen niet vaker voor dan bij placebo.

In de Cochrane review (**Moore, 2012**) naar de effectiviteit en veiligheid van amitriptyline onder 669 patiënten treden bijwerkingen bij amitriptyline statistisch significant vaker op dan bij placebo, 64% vs 40% heeft tenminste 1 bijwerking. In 2 studies zijn ernstige bijwerkingen gemeld resp. bij 7% vs 2%. Staken van de behandeling vanwege bijwerkingen (12%) kwamen niet vaker voor dan bij placebo.

Discussie

Tricyclische antidepressiva, pregabaline en gabapentine geven in het algemeen meer aanleiding tot systemische bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen komen bij gabapentine en pregabaline niet vaker voor dan bij placebo. Bij amitriptyline wordt de behandeling vanwege bijwerkingen niet vaker gestaakt dan bij placebo.

Conclusie.

De bijwerkingenfrequentie van de lidocaïnepleister is vergelijkbaar met die van een placebopleister en betreffen locale reacties. Tricyclische antidepressiva, pregabaline en gabapentine geven meer aanleiding tot systemische bijwerkingen.

3c1 Ervaring

| | <i>lidocaïne 5% pleister</i> | <i>amitriptyline</i> | <i>nortriptyline</i> | <i>pregabaline</i> | <i>gabapentine</i> |
|---|------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| <i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) | | | | | |
| <i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren | | | | | |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt | x | x | x | X | X |

Discussie. In Europa is lidocaïne 5% (via een Mutual Recognition Procedure) in 2007 geregistreerd in de UK, België, Duitsland, Frankrijk en Zweden; in 2009 o.a. in Spanje en Oostenrijk; in 2010 in o.a. Denemarken, Finland en Noorwegen. Het is februari 2014 in Nederland geregistreerd. In de VS is het al sinds 1999 geregistreerd. Verder bestaat er erg veel ervaring is met lidocaïne, in andere toedieningsvormen dan de pleistervorm, zowel lokaal als systemisch.

Conclusie. Met lidocaïne 5% pleister bestaat er een ruime ervaring.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Lidocaïne pleister: Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amidetype als bupivacaïne, mepivacaïne en prilocaïne. Ontstoken of beschadigde huid, zoals actieve herpes zoster-laesies, constitutioneel eczeem of wonden op de plek waarop men de pleister wil aanbrengen.

Amitriptyline/nortriptyline: Herstelfase van een myocardinfarct. Terughoudendheid is geboden bij epilepsie, organische hersenbeschadiging, urineretentie, prostaathyperplasie, pylorusstenose, hart- en vaataandoeningen, hyperthyroïdie, lever- en nierfunctiestoornis. Recent myocardinfarct. Enige vorm van hartblokkade, stoornissen aan hartritme of aan de kransslagaders.

Pregabaline/: ernstige depressieve stoornissen en/of zelfmoordgedachten, epilepsie die onvoldoende reageert op behandeling of gedecompenseerde leverziekten.

Specifieke groepen:

Ouderen en Kinderen:

Lidocaïne pleister: De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen < 18 jaar. Idem bij de tricyclische antidepressiva ; voor pregabaline is deze waarschuwing er < 12 jaar. Gabapentine ken voor een andere indicatie (epilepsie) ook een kinderdosering.

Zwangerschap:

Lidocaïne pleister: alleen op strikte indicatie gebruiken.

Idem bij de andere 3 middelen; alleen op strikte indicatie gebruiken.

Interacties:

Lidocaïne pleister: Tijdens klinisch onderzoek met de pleister zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen. Ondanks geringe absorptie van lidocaïne vanuit de huid, de pleister met voorzichtigheid toepassen bij gelijktijdig gebruik van klasse I-antiaritmica (bijv. tocaïnide, mexiletine) en andere lokale anesthetica, omdat men additieve systemische effecten niet kan uitsluiten.

Nortriptyline: Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers is gecontra-indiceerd. De werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen kan worden versterkt evenals die van kinidine en andere membraanstabilerende anti-aritmica, parasymphicolytica en sympathicomimetica zoals adrenaline (epinefrine) en noradrenaline. Het bloeddrukverlagend effect van centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en methyldopa kan afnemen. Enzyminducerende stoffen als barbituraten, carbamazepine en rifampicine kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva verlagen. Nortriptyline wordt gemetaboliseerd via CYP2D6. Middelen die CYP2D6 remmen, zoals antipsychotica en SSRI's (fluoxetine), β -blokkers en nieuwe anti-aritmica kunnen de plasmaconcentratie doen stijgen. Verder kunnen ook cimetidine, methylfenidaat, fluconazol, terbinafine en calciumantagonisten de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva doen stijgen. De resorptie van verschillende geneesmiddelen wordt verminderd door vertraagde maaglediging en versterkte afbraak. Schildklierhormonen versterken de werking en andersom.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Lidocaïne pleister: Voorzichtigheid is geboden ernstige hartfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis of ernstige leverfunctiestoornis. De klinische betekenis van de bevinding dat de metaboliet 2,6-xylidine bij ratten genotoxisch en carcinogeen is gebleken en secundaire metaboliëten mutageen, is onbekend. Langetermijnbehandeling is daarom uitsluitend gerechtvaardigd bij een therapeutisch voordeel voor de patiënt.

Amitriptyline/nortriptyline: Het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen. Vele dagelijkse bezigheden (bv. autorijden) kunnen daarvan hinder ondervinden. Terughoudendheid is geboden bij epilepsie, organische hersenbeschadiging, urineretentie, prostaathyperplasie, pylorusstenose, hart- en vaataandoeningen, hyperthyroïdie, lever- en nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege grotere gevoeligheid voor de anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen. Vanwege meer kans op cariës is vaker gebitscontrole aangewezen. Een onderliggende psychose of manie kan manifest worden of verergeren. Het verdient aanbeveling gedurende de behandeling het bloedbeeld te controleren, vooral bij optreden van keelpijn en koorts. Regelmatige controle van de bloeddruk is nodig. Bij gebruik van hoge doses de patiënt volgen op aritmieën. Ter voorkoming van suicidepogingen is nauwkeurige observatie noodzakelijk, vooral in de eerste week van de therapie; de patiënt dient niet over grote hoeveelheden antidepressiva te kunnen beschikken. Een kuur mag niet plotseling worden gestaakt; de dosering moet geleidelijk worden verminderd. Dit middel kan door pupilverwijding de oogdruk verhogen en een aanval van acuut glaucoom veroorzaken. Niet gebruiken bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een toegenomen risico van suïcidaal gedrag en vijandigheid, terwijl gegevens over werkzaamheid en veiligheid ontbreken.

Discussie. Lidocaïnepleister heeft minder contra-indicaties en interacties dan amitriptyline, nortriptyline, pregabaline en gabapentine.

Conclusie. De toepasbaarheid van tricyclische antidepressiva, pregabaline en gabapentine is beperkter dan van de lidocaïnepleister.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van lidocaïnepleister en vergeleken behandelingen

| | <i>lidocaïne 5% pleister</i> | <i>amitriptyline</i> | <i>nortriptyline</i> | <i>pregabaline</i> | <i>gabapentine</i> |
|-----------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| Toedieningswijze | locaal | oraal | | oraal | oraal |
| Toedieningsfrequentie | 1x/dag, maar wel 1 tot 3 pleisters | 1x/dag | 1-3x/dag | 1x/dag | 1x/dag |
| dosistitratie | 1-3 pleisters | 1-2 weken | 1-2 weken | 1-2 weken | 1-2 weken |

Discussie. De vermeende voordelen in gebruiksgemak van locale versus orale toediening zijn erg individueel. Bij een subgroep van ouderen met slikproblemen zal locale toediening van voordeel zijn. Gabapentine en pregabaline worden beter verdragen als de dosering over een termijn van 1 week wordt opgebouwd.

Conclusie. Lidocaïnepleister heeft het voordeel van eenmaal daagse applicatie.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van PHN heeft lidocaïnepleister een therapeutische minderwaarde ten opzichte van pregabaline, gabapentine, amitriptyline en nortriptyline op grond van onvoldoende gegevens.

Ook als toevoeging aan de bestaande middelen bij postherpetische neuralgie zijn er onvoldoende gegevens om een therapeutische waarde vast te stellen. In een (niet-gepubliceerd onderzoek) was de werkzaamheid van lidocaïne 5% pleister als toevoeging aan andere medicatie niet groter dan van een placebopleister.

Toelichting:

Voor lidocaïne pleister bij PHN is slechts een beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. De uitgevoerde studies zijn te kort en te klein en er zijn veel methodologische kanttekeningen. Een groot deel van het effect kan men toeschrijven aan de placebopleister of het beschermende effect van de pleister. ZIN, geadviseerd door de WAR, meent dat niet is aangetoond dat de werkzaamheid van de pleister vergelijkbaar is met die van de vergelijkende behandeling en is daarvan evenmin overtuigd. Daarom is de conclusie ten opzichte van de vergelijkende behandeling een therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van ZIN

4a Claim van de fabrikant

“Voor de behandeling van oudere patiënten met PHN heeft lokale behandeling met lidocaïne 5% pleister een **therapeutische meerwaarde** ten opzichte van systemische behandeling met het tricyclisch antidepressivum nortriptyline of het anti-epilepticum pregabaline omdat het dankzij de lokale werking en het ontbreken van systemische bijwerkingen, veel beter wordt verdragen dan de systemische middelen terwijl de effectiviteit vergelijkbaar is. Bovendien zijn klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk wat bij oudere patiënten die vaak veel co-morbiditeit en co-medicatie hebben een klinisch relevant verschil is ten opzichte van systemische behandeling met een TCA of een anti-epilepticum.”

In de reactie op het rapport gaf de fabrikant als nieuwe claim: de meerwaarde van de lidocaïnepleister bij therapieresistente patiënten.

4b Oordeel ZIN, geadviseerd door de WAR, over de claim van de fabrikant

Voor lidocaïnepleister bij PHN is slechts een beperkt bewijs voor een gering effect in een populatie met responders op de lidocaïnepleister. De uitgevoerde studies zijn te kort, te klein en er zijn veel methodologische tekortkomingen. Deels gaat het in de onderzoeken met lidocaïnepleister om therapieresistente patiënten en is de behandeling met de pleister toegevoegd aan een behandeling met orale pijnmedicatie. ZIN meent dat niet is aangetoond dat de werkzaamheid van de pleister vergelijkbaar is met die van de vergelijkende behandeling. Om deze reden heeft lidocaïnepleister bij PHN geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandeling. Ook voor therapieresistente patiënten en voor patiënten die de systemische middelen niet verdragen acht ZIN een gunstig effect van behandeling met de lidocaïne pleister onvoldoende aangetoond. Daarnaast is een aanvullend effect van de pleister toegevoegd aan bestaande behandelingen ten opzichte van de placebopleister onvoldoende aangetoond.

Alleen het gunstige bijwerkingenprofiel van de lidocaïnepleister vergeleken met pregabaline, gabapentine, amitriptyline en nortriptyline is het grote voordeel van de pleister en was de belangrijkste reden voor registratie.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad zoals afgerond in haar vergadering van december 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2E van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

Voorstel voor lidocaïne pleister:

Een gunstig effect van lidocaïne pleister bij PHN is onvoldoende aangetoond. De uitgevoerde studies zijn kortdurend, klein en er zijn veel methodologische kanttekeningen.

¹ Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2012 May 10;12:110.

² Appendix D van NICE: CG173: Neuropathic pain – pharmacological management: NICE clinical guideline 173 (November 2013); Page 61 of 130.

³ Draft Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. London, May 2013. Doc. Ref. EMA/CHMP/970057/2011.

⁴ Rowbotham MC. Studierapport KF10004/H31, 22 oktober 2004. Multicenter randomized, double blind study of the analgesic efficacy and safety during 30 days of as needed use of topical lidocaine patches in patients with post-herpetic neuralgia. Phase III.

⁵ Galer BS, Rowbotham MC, Perander J et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80: 533-8.

⁶ Binder A, Bruxelles J, Rogers P et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clinical Drug Investigation* 2009; 29: 393-408.

⁷ Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65: 39-44.

⁸ Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25: 1677-1687.

⁹ Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Current Medical Research & Opinion* 2009; 25: 1663-76.

¹⁰ Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clinical Drug Investigation* 2009; 29: 231-41.

¹¹ Rehm S, Binder A, Baron R et al. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1607-19.

¹² Khaliq W, Alam S, Puri N et al. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004846.

¹³ Derry S, Moore RA. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.

¹⁴ Wolff RF, Bala MM, Westwood M et al. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:295-309.

¹⁵ Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2013, Issue 11. Art. No.: CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.

¹⁶ Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.

¹⁷ Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub2.

¹⁸ Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Therapies for Pain Associated With Postherpetic Neuralgia and Less Common Neuropathic Conditions. *Int J Clin Pract.* 2014;68:900-918.

¹⁹ Lin PL, Fan SZ, Huang CH, et al. Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: a double-blind and vehicle-controlled study. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:320-5.

²⁰ Nalamachu S, Crockett RS, Gammaitoni AR, et al. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. *MedGenMed.* 2006;8:33.

²¹ Tajti J, Szok D, Vécsei L. Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative clinical trial. *Neurobiology (Bp).* 1999;7:103-8.

²² Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003;106:151-8.

²³ Public Assessment Report PAR Versatis 5% medicated plaster. Repeat-Use mutual recognition procedure. MRP No: UK/H/1040-1/001/E02. 28 July 2010.

²⁴ SmPC Versatis 5% Versie 28-01-2014. CBG

²⁵ Richtlijn Polyneuropathie. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische neurofysiologie. CBO 2005.

²⁶ Doorn van PA et al. Richtlijn 'Polyneuropathie'. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;15:1566-1573.

²⁷ Neuropathic pain – pharmacological management: NICE clinical guideline 173 (November 2013).

²⁸ Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding van de NHG; oktober 2007.

²⁹ Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. . EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;19:1113-23.

³⁰ CFH-rapport 04/25 pregabaline (Lyrica), 1 november 2004.

³¹ 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: (3) (suppl): S3-S14.

³² van Wijck AJM, Wallace M, Mekhail N et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 17. Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia. *Pain Practice* 2011; 11: 88-97

³³ Bron: p.516/535 van het volledige studierapport van studie H31

³⁴ Galer B, Jensen M, Ma T, et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomised, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with the use of the neuropathic pain scale. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18:297-301.

³⁵ Hans G, Sabatowski R, Binder A et al. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1295-305.

³⁶ Sabatowski R, Hans G, Tacke I et al. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2012 ;28:1337-46.

³⁷ Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005;2:e164, 628-44.