

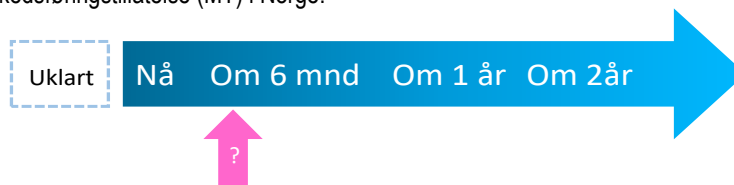


Bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte

Type metode: Legemiddel
 Område: Anestesiologi; Kirurgi
 Virkestoffnavn: Bupivakaine + meloksikam
 Handelsnavn: -
 ATC-kode: N01BB51
 MT søker/innehaver: Heron Therapeutics (1)
 Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter kjente, eksisterende virkestoff, men i en ny kombinasjon og med en ny formulering. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden består av en fast-dose-kombinasjon med et lokalanestetikum (bupivakain) og et ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID) (meloksikam). I likhet med andre lokalanestetika fører bupivakain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler. Meloksikam er et NSAID i oksikam-klassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen. Dette gir antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt og reduserer infiltrasjonen av leukocytter i inflammet vev. Meloksikam hemmer også i mindre grad kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Den nye metoden skal administreres lokalt i operasjonssåret (infiltrasjon) i forbindelse med kirurgiske prosedyrer og skal gi smertelindring i den postoperative fasen (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Smerte kan defineres som «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette», slik det kommer til uttrykk i International Association for the Study of Pain's definisjon. Det er mange forskjellige måter å klassifisere smerte på. En måte er å skille mellom akutt og langvarig smerte, der kreftrelatert smerte kommer i en egen kategori. En annen måte er å gjøre en mekanismeorientert klassifisering og skille mellom nociseptive, nevropatiske og idiopatiske smertetilstander. Nociseptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociseptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Smerten kan skyldes direkte mekanisk stimulering av nociseptorer eller stimulering via kjemiske substanser som produseres i vevet pga. skaden eller den potensielle vevsødeleggelsen. Nociseptive smerter kan deles inn i somatiske og viscerale smerter. Somatiske nociseptive smerter kommer raskt og er ofte kraftige og vellokaliserte, som etter stikk eller kutt i huden. Viscerale nociseptive smerter fra indre organer kommer langsommere, oppleves verkende, er diffuse og vanskelige å lokalisere, ofte med smerte referert til kroppens overflate (som ved myokardinfarkt) (3). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Målet for smertebehandling er å lindre smerten og bedre pasientens livskvalitet. Nociseptive smerter lindres vanligvis av ikke-opioide og opioide analgetika gitt systemisk. Ved større skader og etter større kirurgi kan imidlertid perifere eller neuraksiale blokader som epidural være nødvendig for å gi tilstrekkelig lindring, særlig av dynamisk (bevegelsesutløst) smerte. Ved lette til moderate smerter gir paracetamol, NSAIDs, lokal behandling med NSAIDs, lokalanestetika, immobilisering, elevasjon og nedkjøling oftest god lindring. Ikke-opioide analgetika kan gi tilstrekkelig analgesi ved mindre kirurgiske inngrep, og paracetamol og NSAIDs gir både sentral og perifer analgetisk effekt og reduserer opioidbehovet betydelig etter større operasjoner. Lokal- eller regionalanestetiske teknikker gjør det også mulig for pasienten å være helt eller delvis smertefri i

oppvåkingsfasen og det postoperative forløp. Sårinfiltasjon med lokalanestetikum (bupivakain eller ropivakain) reduserer opioidbehovet, spesielt ved inngrep i lysken, tonsillektomier og plastikkirurgiske inngrep. Forutsetningen er infiltrasjon også i dypere lag. Opioidanalgetika er indisert ved akutte sterke smerter, f. eks. postoperativt. Disse kan inndeles i svake (kodein, tramadol) og sterkere opioider (buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, ketobemidon, metadon, morfin, oksykodon, petidin, remifentanil, sufentanil, tapentadol). Den individuelle responsen på disse legemidlene er sterkt varierende. Dosering og regime må derfor nøye tilpasses behovet hos den enkelte pasient og justeres etter respons (smertelindring og bivirkninger). Opioidene skal som hovedregel brukes mot akutte, sterke smerter og kreftrelaterte smerter, og terskelen bør være svært høy for å fortsette opioidbehandling utover 1-2 uker etter skader og operasjoner (3,4,5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med regional anestesi ved korreksjon av ett stortåledd, med osteotomi og indre fiksering (N=412)	Bupivakaine + meloksikam (HTX-011)	-Bupivakain -Placebo	Primært utfallsmål: smertelindring versus placebo over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-A. En rekke sekundære effekt- endepunkter.	NCT03295721 HTX-011-301 (EPOCH 1) Fase III	Avsluttet mars 2018
Pasienter som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med generell anestesi ved ensidig lyskebrokk (N=418)	Bupivakaine + meloksikam (HTX-011)	-Bupivakain -Placebo	Primært utfallsmål: smertelindring versus placebo over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-A. En rekke sekundære effekt- endepunkter.	NCT03237481 HTX-011-302 (EPOCH 2) Fase III	Avsluttet januar 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; NRS-A: Numeric Rating Scale of pain intensity scores with activity.

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkestoffkombinasjon og administrasjonsmåte
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Bupivacaine + meloxicam. (12.07.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bupivacaine-meloxicam/>
- 2) Bupivacaine/meloxicam - EMEA/H/C/005205. EMA. (22.07.2019). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-july-2019-meeting_en.pdf
- 3) Smerter (T20). Norsk legemiddelhåndboka. (Sist endret 22.01.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T20>
- 4) Postoperativ smertebehandling (T22.4.1). Norsk legemiddelhåndboka. 19.01.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.4.1>
- 5) Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening. 2009. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/PageFiles/44914/Retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>

Dato for første publisering	15.11.2019
Siste oppdatering	15.11.2019