

Deep In



**OSTEOARTICOLARE**



# Treatment Satisfaction, Efficacy, and Tolerability of Low-Dose Diclofenac Epolamine Soft Capsules in Acute, Mild, or Moderate Musculoskeletal Pain: A Prospective Open-Label, Single-Arm Interventional Study

---

Soddisfazione, efficacia e tollerabilità del trattamento del dolore muscoloscheletrico acuto lieve o moderato con capsule molli a basso dosaggio di diclofenac epolamina: uno studio prospettico, in aperto, a braccio singolo

---

## *Gli autori*

Carlo L.M. Trevisan, Andrea Carraro, Gemma L.A. Baldari

---

Pubblicato in *Pain Ther.* 2023 Oct;12(5):1149-63.

# Introduzione 1/2



- ▶ Il dolore acuto richiede **trattamenti analgesici** che procurino un **rapido sollievo, da personalizzare in base alla severità del sintomo.**
- ▶ Nel corso degli anni sono stati sviluppati diverse linee guida, algoritmi e *position papers* che raccomandano approcci terapeutici farmacologici e non per la gestione del dolore muscoloscheletrico acuto [1-5].
- ▶ I **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) orali sono comunemente usati per il trattamento del dolore, nonostante i potenziali effetti collaterali, a dosaggi elevati o con uso prolungato.**

[1] Amaechi O, McCann Huffman M, Featherstone K. *Pharmacologic therapy for acute pain*. Am Fam Physician. 2021;104(1):63-72.

[2] Hachimi-Idrissi S, Dobias V, Hautz WE *et al*. *Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: management and recommendations*. Intern Emerg Med. 2020;15(7):1141-55.

[3] Hsu JR, Mir H, Wally MK *et al*. *Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury*. J Orthop Trauma. 2019;33(5):158-82.

[4] Machado GC, Abdel-Shaheed C, Underwood M *et al*. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain*. BMJ. 2021;372: n104.

[5] Qaseem A, McLean RM, O'Gurek D. *Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from nonlow back, musculoskeletal injuries in adults: a clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians*. Ann Intern Med. 2020;173(9):739-48.

# Introduzione 2/2



- ▶ Per ridurre al minimo tale rischio di effetti indesiderati, che possono includere gravi lesioni gastrointestinali, eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, **le Autorità sanitarie raccomandano di prescrivere i FANS, tra cui il diclofenac, al minimo dosaggio efficace e per il più breve tempo possibile [6].**
- ▶ Negli anni sono state sviluppate e rese disponibili per il sollievo del dolore lieve-moderato diverse formulazioni di FANS a basso dosaggio, incluse quelle a base di diclofenac.
- ▶ Tra queste, è in commercio **una nuova preparazione di diclofenac formulata in capsule molli nei dosaggi da 12,5 mg e 25 mg (Flectorgo<sup>®</sup>, diclofenac epolamina, IBSA), registrata con i dati che documentano l'efficacia clinica e la sicurezza della formulazione equivalente di diclofenac di riferimento (Voltaren Dolo<sup>®</sup>, diclofenac potassico, GlaxoSmithKline).**

[6] European Medicines Agency (EMA) 2013. *New safety advice for diclofenac*. <https://www.ema.europa.eu/> Accesso luglio 2022.

# Obiettivo

---



- ▶ Nonostante l'efficacia analgesica e la sicurezza delle formulazioni a basso dosaggio di diclofenac siano ben documentate, al fine di supportare la preparazione softgel di diclofenac epolamina (DHEP) con nuovi dati clinici attinenti al dosaggio da 12,5 mg, è **stato condotto uno studio sull'efficacia analgesica, la tollerabilità e il grado di soddisfazione dei pazienti in un contesto *real-life* di gestione quotidiana del dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato.**

# Metodi 1/4



- ▶ Studio prospettico, in aperto, a braccio singolo, interventistico di fase IV che ha coinvolto **pazienti adulti affetti da dolore muscolo-scheletrico da lieve a moderato che frequentavano i reparti ospedalieri o gli ambulatori di medicina generale di otto centri italiani, collocati in Lombardia e in Liguria.**
- ▶ Lo studio è stato disegnato per **valutare la soddisfazione, l'efficacia e la tollerabilità delle capsule softgel da 12,5 mg di DHEP (Flectorgo®), assunte per un breve periodo di tempo (3 giorni) in un contesto di vita reale.**
- ▶ Tutti i pazienti avevano ricevuto dagli Sperimentatori la **raccomandazione di ricorrere al minimo dosaggio efficace per la più breve durata possibile.**
- ▶ Sebbene Flectorgo® sia approvato per il trattamento sintomatico a breve termine di diverse condizioni dolorose (ad esempio, cefalea, mal di denti, dolori mestruali, dolori reumatici e dolori muscolari), **sono stati inclusi i soggetti con dolore acuto muscolo-scheletrico lieve-moderato al fine di garantire una popolazione di studio omogenea.**
- ▶ Per valutare l'esperienza individuale (ad esempio, soddisfazione e valutazione dell'efficacia) e l'utilizzo del nuovo medicinale **sono state utilizzate le misurazioni degli esiti riferiti dal paziente (PROM).**

# Metodi 2/4



- ▶ L'obiettivo primario dello studio era la valutazione della soddisfazione complessiva dei soggetti che assumevano 12,5 mg di capsule softgel al bisogno, secondo posologia e condizioni d'uso approvate.
- ▶ Poiché lo scopo dello studio era quello di indagare la soddisfazione complessiva dei pazienti dopo 3 giorni di inizio del trattamento rispetto alle condizioni basali, **non era previsto nessun gruppo di controllo.**
- ▶ Sono stati inclusi nella popolazione del trial pazienti **adulti** ambulatoriali di ambo i sessi colpiti da **dolore acuto muscolo-scheletrico lieve o moderato** (come mal di schiena, dolore al collo, alla spalla, ai tendini e ai legamenti, mialgia), **di origine traumatica o posturale/meccanica**, sopraggiunto fino a 72 ore prima dell'inizio dell'arruolamento.
- ▶ Il dolore acuto muscolo-scheletrico **lieve o moderato** veniva **definito con** un punteggio **VAS misurato al basale compreso tra 20 e 60 mm** secondo la scala di severità a 100 punti, dove 0 mm indica l'assenza di dolore e 100 mm il peggior dolore percepito dal paziente.

# Metodi 3/4



- ▶ Oltre ai soggetti colpiti da diversa tipologia di dolore, sono stati **esclusi** dallo studio i casi di **dolore muscoloscheletrico di origine neuropatica o post-chirurgica**, quelli che richiedevano un trattamento analgesico di durata superiore ai 3 giorni, i casi di dolore associato a brividi e febbre, quelli da dismenorrea o endometriosi, i soggetti con ipersensibilità nota o sospetta al diclofenac o a uno qualsiasi degli eccipienti della preparazione e, infine, i soggetti con condizioni cliniche o sottoposti a terapie farmacologiche per le quali il trattamento con FANS è controindicato.
- ▶ Gli Sperimentatori hanno **definito per ciascun soggetto il dosaggio iniziale** di Flectorgo® da 12,5 mg (**1 o 2 capsule molli**) sulla base dell'intensità e dell'origine del dolore percepito dai pazienti in occasione della prima visita di screening e arruolamento (V1, D0), con la raccomandazione ai pazienti di **aggiustarne all'occorrenza la posologia, a intervalli di 4 o 6 ore** e senza superare la **dose massima di 6 capsule al giorno**.
- ▶ Una **visita finale di controllo** era prevista **al termine dei 3 giorni** dall'inizio del trattamento (V2, 72 h  $\pm$  7 h).



# Metodi 4/4



- ▶ La variabile di efficacia primaria era rappresentata dal **grado di soddisfazione dei partecipanti a 72 ± 7 ore dall'inizio del trattamento**, valutato attraverso il questionario di soddisfazione complessiva del Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS), le cui risposte venivano graduate grazie a una scala simil-Likert a 5 punti, dove 1 indicava «molto soddisfatto» e 5 «molto insoddisfatto». Un punteggio di 1 (molto soddisfatto) e 2 (soddisfatto) erano indicativi di un riscontro positivo della variabile di efficacia primaria.
- ▶ Di seguito sono elencati gli endpoint secondari dello studio:
  1. effetto analgesico dopo prima assunzione (tra 0 e 3 h) e nel tempo, valutato dal paziente;
  2. tempo necessario a raggiungere il sollievo dal dolore dopo ogni assunzione prevista, valutato dal paziente;
  3. soddisfazione del paziente sull'efficacia in termini di tempo di insorgenza, entità e durata del sollievo dal dolore;
  4. sicurezza e tollerabilità;
  5. differenze di intensità del dolore (PID) rispetto al basale, valutate dal paziente a diversi intervalli di assunzione, fino al terzo giorno di trattamento.
  6. gradimento del trattamento da parte dello Sperimentatore.

# Risultati 1/7



- ▶ Nel periodo compreso tra il 5/9/2019 e il 27/2/2021 sono stati **arruolati 182 soggetti** (età media: 56,2 anni, nel 54,4 % dei casi di sesso femminile, **Tabella 1**), inclusi tutti nella popolazione *full analysis set* (FAS)<sup>1</sup>.
- ▶ A causa di deviazioni maggiori dal protocollo di 19 soggetti, la popolazione per protocollo (*per protocol set*, PPS) era rappresentata da 163 adulti.
- ▶ Le comorbilità più frequenti riscontrate nella popolazione arruolata comprendevano disordini cardiovascolari (25,3%), metabolici (7,7%) e riproduttivi (4,9%) e le terapie concomitanti più comuni erano rappresentate da antiipertensivi e da farmaci per il trattamento della sindrome peptica, del diabete e delle dislipidemie.
- ▶ Le patologie muscolo-scheletriche più comuni erano **artralgia** (39,0%) e **lombalgia** (23,1%, **Tabella 1**).

<sup>1</sup> Definita anche come popolazione intention to treat, la FAS comprende tutti i soggetti del set di inclusione che hanno assunto almeno una dose del farmaco in studio e con un valore di riferimento affidabile e almeno un valore post-basale attendibile su almeno un parametro durante il periodo di studio di 72 ore.

# Risultati 2/7



**Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione arruolata.** *Abbreviazioni: DS: deviazione standard; bpm: battiti al minuto; BMI: indice di massa corporea. \*Dolore articolare, dolore all'inguine, dolore al petto.*

Variabile	N=182	Variabile	N=182
<b>Età (anni)</b>	182 (100)	<b>Altezza, cm</b>	176 (96,7)
Media $\pm$ DS	56,17 $\pm$ 15,33	Media $\pm$ DS	167,5 $\pm$ 8,79
Intervallo	20-92	Intervallo	142-199
< 60, n (%)	108 (59,3)	<b>Peso, kg</b>	176 (96,7)
60-75, n (%)	46 (25,3)	Media $\pm$ DS	71,49 $\pm$ 14,39
> 75, n (%)	28 (15,4)	Intervallo	42-137
<b>Sesso, n (%)</b>	182 (100)	<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	176 (96,7)
Femmine	99 (54,4)	Media $\pm$ DS	25,42 $\pm$ 4,43
Maschi	83 (45,6%)	Intervallo	17-44
<b>Condizione dolorosa, n (%)</b>	182 (100)	<b>Esame fisico generale</b>	182 (100)
Artralgia	73 (39,0)	Normale	147 (80,8)
Lombalgia	42 (23,1)	Assenza dati	6 (3,3)
Dolore alle estremità	24 (13,2)	Non clinicamente significativo	29 (15,9)
Dolore al collo	18 (9,9)	<b>Pressione sanguigna, mmHg</b>	181 (99,5)
Altro *	25 (13,7)	Sistolica, media $\pm$ DS	128,9 $\pm$ 13,05
<b>Tempo dall'insorgenza del dolore</b>	182 (100)	Diastolica, media $\pm$ DS	76,32 $\pm$ 8,46
Ore, media $\pm$ DS	30,36 $\pm$ 21,4	<b>Frequenza cardiaca</b>	181 (99,5)
< 48 ore, n (%)	127 (69,8)	Bpm, media $\pm$ DS	69,03 $\pm$ 6,88
48-62 ore, n (%)	41 (22,5)	<b>Valutazione dei segni vitali, n (%)</b>	182 (100)
> 62 ore, n (%)	14 (7,7)	Normale	131 (72,0)
<b>Precedente intervento terapeutico n (%)</b>	182 (100)	Assenza dati	1 (0,5)
Sì	5 (2,7)	Non clinicamente significativo	50 (27,5)
No	177 (97,3)		

# Risultati 3/7



- ▶ Il **90,7%** (n= 165, CI 0,86-0,95) della popolazione in studio era risultato **nel complesso soddisfatto o molto soddisfatto** del trattamento a **72 ± 7 ore dalla prima assunzione** (**Figura 1, Tabella 2**).
- ▶ Percentuali simili sono state raccolte nella soddisfazione al trattamento relativamente agli altri parametri valutati quali il **tempo di insorgenza** (86,8%), l'**entità** (87,9%), la **durata dell'effetto analgesico** (82,4%) e la **formulazione** (98,4%), come riepilogato in **Tabella 2**.
- ▶ **Entro 3 ore** dalla prima assunzione è stata registrata una **riduzione media dell'intensità del dolore pari a 46,5%**, con un calo progressivo nel tempo del valore VAS (**Figura 2**), che risultava nel complesso **diminuito del 75%** rispetto al basale **dopo i 3 giorni di trattamento al bisogno con bassi dosaggi**.
- ▶ Il **tempo di insorgenza** dell'effetto analgesico è stato **rapido**, con il completo sollievo mediamente raggiunto in circa **50 minuti**.
- ▶ La **maggioranza** dei soggetti (n=133) **ha assunto il trattamento fino a 48 ore** e 89 pazienti lo hanno completato a 3 giorni; in aggiunta, 8 soggetti hanno continuato ad assumere Flectorgo® oltre il periodo di tempo consentito.

# Risultati 4/7



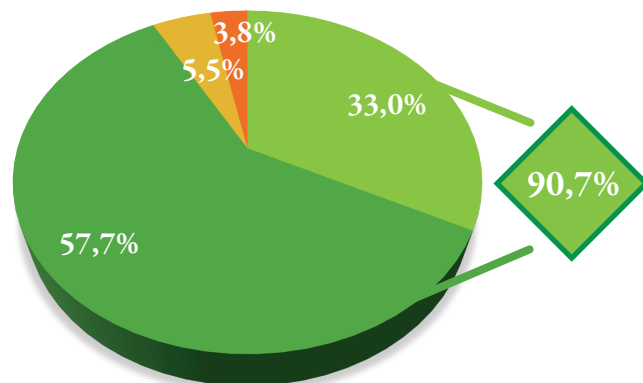
- ▶ Tra coloro che hanno proseguito il trattamento dopo la prima assunzione, è emerso che **il 63% aveva usato due capsule di Flectorgo® nelle successive 24 ore**, il 56,4% vi era ricorso tra le 24 e le 48 ore e il 52,8% tra le 48 e le 72 ore.
- ▶ Sono state assunte mediamente  $9,16 \pm 5,07$  dosi, a distanza di 11,55 h nelle prime 24 ore, 15,53 h tra il primo e il secondo giorno, 14,01 h tra il secondo e terzo giorno e 11,63 h dopo 72 ore.
- ▶ Il trattamento è risultato essere **ben tollerato**, con un evento avverso (AE) non grave registrato, potenzialmente correlato al prodotto (nausea di lieve entità, risoltosi spontaneamente entro 20 minuti) e un altro AE non correlato al prodotto (soggetto asintomatico di infezione da COVID-19).
- ▶ Infine, il **92,9% degli Sperimentatori** (n=169, 95% CI 0,89-0,97, **Tabella 2**) si era ritenuto nel complesso **soddisfatto del trattamento**.

# Risultati 5/7



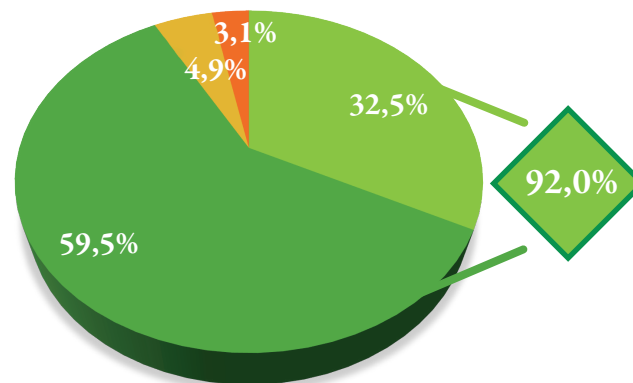
**Figura 1.** Soddisfazione individuale complessiva nella popolazione FAS (A) e nella popolazione PP (B) a  $72 \pm 7$  ore dalla prima assunzione. *Abbreviazioni: FAS: full analysis set; PP: per protocol. Elaborazione grafica.*

**A) Soddisfazione complessiva della popolazione FAS (n=180)**



■ Molto soddisfatto      ■ Soddisfatto  
■ Né soddisfatto né insoddisfatto      ■ Insoddisfatto

**B) Soddisfazione complessiva della popolazione PP (n=163)**



■ Molto soddisfatto      ■ Soddisfatto  
■ Né soddisfatto né insoddisfatto      ■ Insoddisfatto

# Risultati 6/7



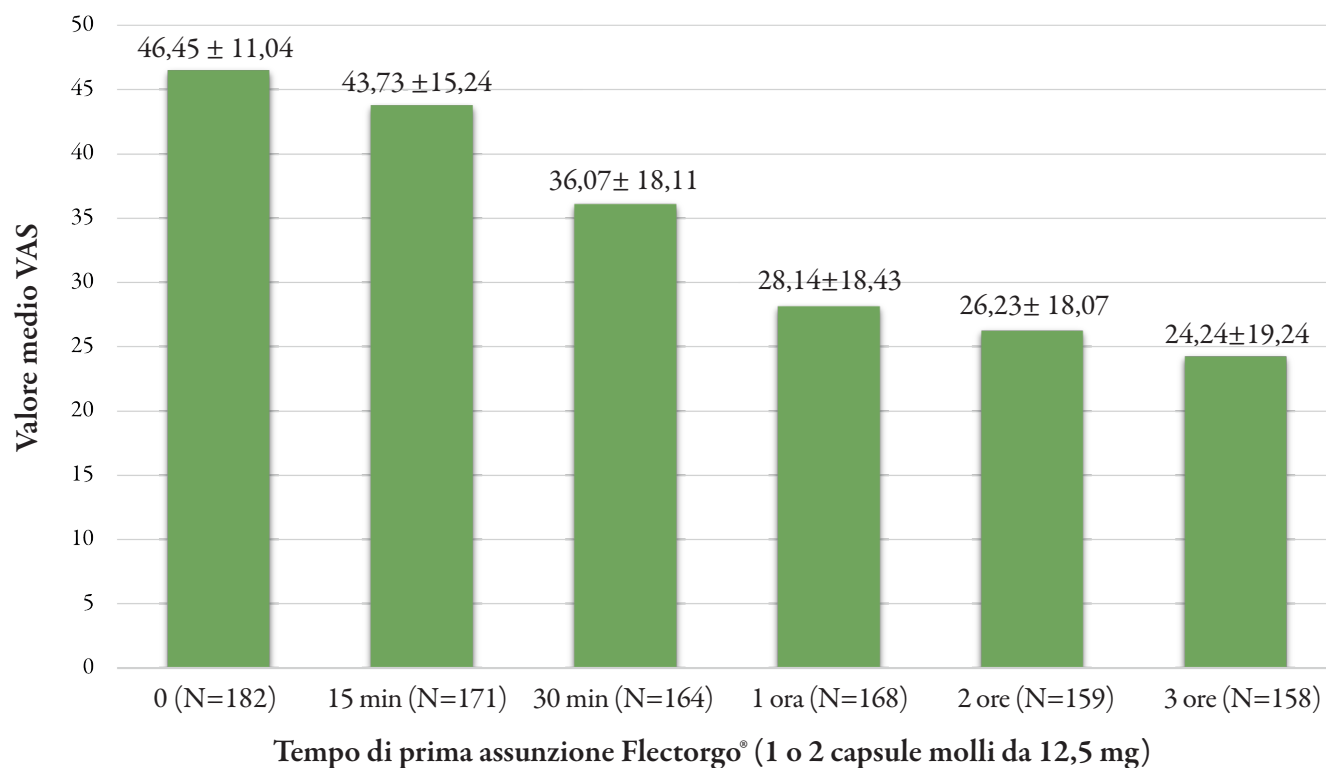
**Tabella 2. Grado di Soddisfazione paziente e sperimentatore misurati secondo PTSS.** *Abbreviazioni: PTSS: Pain Treatment Satisfaction Scale; CI: intervallo di confidenza.*

Variabile	N (%)	Variabile	N (%)
<b>Soddisfazione complessiva popolazione FAS (endpoint primario)</b>	182 (100)	<b>Soddisfazione paziente sulla durata del sollievo</b>	182 (100)
Molto soddisfatto	60 (33,0)	Molto soddisfatto	59 (32,4)
Soddisfatto	105 (57,7)	Soddisfatto	91 (50,0)
Né soddisfatto, né insoddisfatto	10 (5,5)	Né soddisfatto, né insoddisfatto	25 (13,7)
Insoddisfatto	7 (3,8)	Insoddisfatto	7 (3,8)
Totale soddisfatti	165 (90,7)	Totale soddisfatti	150 (82,4)
95% CI	0,86-0,95	95% CI	0,77-0,88
<b>Soddisfazione complessiva popolazione PP</b>	163 (100)	<b>Soddisfazione paziente sulla formulazione del trattamento</b>	182 (100)
Molto soddisfatto	53 (32,5)	Molto soddisfatto	115 (63,2)
Soddisfatto	97 (59,5)	Soddisfatto	64 (35,2)
Né soddisfatto, né insoddisfatto	8 (4,9)	Né soddisfatto, né insoddisfatto	1 (0,5)
Insoddisfatto	5 (3,1)	Insoddisfatto	2 (1,1)
Totale soddisfatti	150 (92,0)	Totale soddisfatti	179 (98,4)
95% CI	0,88-0,96	95% CI	0,96-1,00
<b>Soddisfazione paziente sul tempo di insorgenza sollievo</b>	182 (100)	<b>Soddisfazione complessiva dello Sperimentatore sulla survey</b>	182 (100)
Molto soddisfatto	55 (30,2)	Molto soddisfatto	88 (48,4)
Soddisfatto	103 (56,6)	Soddisfatto	81 (44,5)
Né soddisfatto, né insoddisfatto	18 (9,9)	Né soddisfatto, né insoddisfatto	8 (4,4)
Insoddisfatto	6 (3,3)	Insoddisfatto	5 (2,7)
Totale soddisfatti	158 (86,8)	Totale soddisfatti	169 (92,9)
95% CI	0,8190-0,9173	95% CI	0,89-0,97
<b>Soddisfazione paziente sull'entità del sollievo</b>	182 (100)		
Molto soddisfatto	67 (36,8)		
Soddisfatto	93 (51,1)		
Né soddisfatto, né insoddisfatto	15 (8,2)		
Insoddisfatto	7 (3,8)		
Totale soddisfatti	160 (87,9)		
95% CI	0,83-0,93		

# Risultati 7/7



**Figura 2.** Variazione valori medi VAS entro 3 ore dalla prima assunzione di 1 o 2 capsule softgel di Flectorgo® da 12,5 mg. *Abbreviazioni: VAS: scala visuo-analogica. Elaborazione grafica.*





# Discussione e conclusioni



- ▶ Nonostante i limiti legati alla metodologia richiesta per la natura *real-life* dello studio (assenza del gruppo controllo, disegno a braccio singolo e in aperto, tipologia della popolazione), emergono dai risultati del trial un elevato livello di **aderenza** e un **ampio accordo tra i Pazienti e gli Sperimentatori sul grado di soddisfazione verso la formulazione a basso dosaggio di diclofenac epolamina**.
- ▶ La maggioranza dei soggetti era nel complesso soddisfatta o molto soddisfatta del trattamento a breve termine con Flectorgo® da 12,5 mg, **con percentuali superiori al 90%**.
- ▶ Infine, l'assunzione di **1 o 2 capsule softgel** della preparazione a basso dosaggio e, al bisogno, ogni 4-6 ore è risultata **sufficiente nel procurare un sollievo analgesico rapido, efficace e sicuro**, rivelandosi una **pratica opzione terapeutica per i pazienti con dolore acuto muscoloscheletrico da lieve a moderato**.

