

Pegats de capsaïcina 8%

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 8/2017

Indicació avaluada: tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults, sol o en combinació amb altres medicaments per al dolor.

Comparadors: amitriptilina i gabapentina.

Punts clau

- Els pegats de capsaïcina estan indicats per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults, sols o en combinació amb altres medicaments per al dolor. No estan indicats per al dolor neuropàtic d'origen central.
- Han mostrat una eficàcia moderada en el control del dolor, amb diferències modestes respecte a placebo. La majoria dels estudis eren de durada curta i més de la meitat dels pacients rebien de forma concomitant altres tractaments per al dolor.
- No hi ha comparacions directes amb amitriptilina i gabapentina. En l'únic estudi amb comparador actiu, amb un disseny obert i en el qual no es van incloure pacients amb polineuropatia diabètica, es va observar la no inferioritat dels pegats de capsaïcina davant de pregabalina en el percentatge de responedors.
- Els pegats de capsaïcina provoquen reaccions adverses locals (dolor, eritema i sensació de cremor) que solen ser d'intensitat lleu-moderada i transitòries. Per reduir les molèsties associades al procediment, es poden administrar analgèsics.
- S'apliquen en una administració única que es pot repetir cada 90 dies si el dolor persisteix o si reapareix. Han de ser administrats per metges o per professionals sanitaris sota supervisió mèdica.
- Es recomana precaució en pacients amb hipertensió mal controlada o amb risc cardiovascular alt, atès que es pot produir una elevació transitòria de la pressió arterial associada al dolor durant l'administració.

Paraules clau: dolor neuropàtic perifèric, pegats de capsaïcina, pregabalina.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Qutenza® 8% pegat tòpic.
Conté 179 mg de capsaïcina.
1 pegat de 14 cm x 20 cm.
Grünenthal GmbH.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Butil hidroxianisol, edetat disòdic,
hidròxid de sodi.

CODI ATC

N01BX04

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Abril 2010 (ampliació d'indicació al
2016)

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Març 2017

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

El dolor neuropàtic és un tipus de dolor provocat per una lesió o una malaltia que afecta el sistema nerviós somatosensorial.¹ Els mecanismes que intervenen en aquest dolor són múltiples i afecten tant a les vies de transmissió com d'inhibició del dolor.² Tot i que les dades difereixen lleugerament segons els estudis, s'estima que la prevalença del dolor neuropàtic en la població general es troba al voltant del 7%-10%.^{3,4,5}

Aquest dolor es classifica segons si estan afectats els nervis perifèrics (dolor neuropàtic perifèric) o els de la medulla espinal o el cervell (dolor neuropàtic central). Per a la classificació també es té en compte la causa que provoca el dany neuronal. Entre les causes més freqüents de dolor neuropàtic perifèric, destaquen la neuràlgia postherpètica (NPH), la polineuropatia diabètica (PND) dolorosa, la neuràlgia del trigemín, la neuropatia sensitiva associada al virus de la immunodeficiència humana (VIH), el dolor cicatricial postquirúrgic, etc.^{2,5}

El dolor neuropàtic, que pot presentar-se amb diferents tipus de síndromes, té un impacte substancial en la qualitat de vida dels que el pateixen i s'associa amb una càrrega econòmica considerable per al sistema.⁶ Aquest dolor no respon als analgèsics convencionals, és difícil de tractar i no existeix un tractament únic que el millori completament.³

Els diferents tractaments per al dolor neuropàtic tenen una eficàcia moderada en monoteràpia, de manera que en menys de la meitat dels pacients s'obté un benefici clínic significatiu.^{3,6} La majoria de guies de pràctica clínica recomanen com a primera línia de tractament els antidepressius tricíclics (principalment l'amitriptilina), els antiepilèptics gabapentina i pregabalina o els inhibidors de la recaptació de noradrenalina i serotonina (principalment la duloxetina).^{2,4,5,6,7} En el nostre entorn, es prioritza la gabapentina per sobre de la pregabalina atenent criteris d'eficiència.^{2,8} Altres tractaments disponibles són els opioides i els tractaments tòpics ([apòsits de lidocaïna al 5%](#) i pegats de capsaïcina al 8%).⁶

Els pegats de capsaïcina 8% estan indicats per al tractament del dolor neuropàtic perifèric.⁹ En els estudis han mostrat una eficàcia moderada en el control del dolor amb diferències modestes comparats amb el grup control (placebo o capsaïcina a concentracions baixes).¹⁰ D'altra banda, només es disposa de dades comparatives davant de pregabalina, en un estudi obert on es va observar la no inferioritat entre ambdues teràpies.¹¹

Pel que fa a la seguretat, produeix de forma molt freqüent dolor, eritema i sensació de cremor en la zona d'aplicació.⁹ El tractament consisteix generalment en una única administració, que es pot repetir com a mínim cada 90 dies si el dolor persisteix o si reapareix, i que ha de ser realitzada per part de professionals sanitaris seguint una sèrie de precaucions per evitar problemes de seguretat. Té un cost superior al dels tractaments orals de primera línia.

Els pegats de capsaïcina han mostrat una reducció moderada del dolor, amb diferències modestes respecte a placebo, en pacients que majoritàriament rebien, també, altres medicaments per al dolor. D'acord amb l'evidència disponible, no es consideren un tractament d'elecció per al dolor neuropàtic perifèric. Tanmateix, el seu ús pot ser adequat en pacients que no toleren o no responen als tractaments orals convencionals.

Atès el risc de reaccions adverses locals i la complexitat del procediment d'aplicació, han de ser administrats per metges o per professionals sanitaris sota supervisió mèdica.

El PHFAPC recomana que els pegats de capsaïcina siguin prescrits i administrats per unitats del dolor.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁹

Els pegats de capsaïcina estan indicats per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults, sols o en combinació amb altres medicaments per al dolor.

Mecanisme d'acció⁹

La capsaïcina és un agonista de selectivitat alta del receptor de potencial transitori vaniloide 1 (TRPV1). Inicialment, l'activació dels nociceptors cutanis que expressen el TRPV1 produeix dolor i eritema. A continuació, aquests nociceptors cutanis perden part de la seva sensibilitat a determinats estímuls (dessensibilització) i es produeix l'alleujament del dolor. Les alteracions dels nociceptors són reversibles.

Dades farmacocinètiques⁹

L'alliberament de la capsaïcina dels pegats cap a la pell és lineal durant el període d'aplicació. Es calcula que aproximadament l'1% de la capsaïcina s'absorbeix en les capes dèrmica i epidèrmica durant el temps d'aplicació d'una hora.

Les dades farmacocinètiques disponibles mostren una exposició sistèmica baixa i transitòria. Les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen 20 minuts després de la retirada del pegat i disminueixen ràpidament amb una semivida d'eliminació d'aproximadament 130 minuts.

Posologia i forma d'administració⁹

Els pegats de capsaïcina s'apliquen sobre les zones cutànies més doloroses (màxim 4 pegats de forma simultània). S'han de col·locar sobre la pell intacta, no irritada i seca, durant 30 minuts en el cas dels peus o 60 minuts en altres localitzacions. El tractament es pot repetir cada 90 dies si el dolor persisteix o si reapareix.

Es pot administrar un anestèsic tòpic o un analgèsic oral abans d'aplicar els pegats per reduir les molèsties pròpies de l'aplicació. Una vegada retirat el pegat, s'ha d'aplicar una quantitat abundant del gel netejador en tota la zona de tractament. El dolor agut produït durant i després del procediment es pot tractar amb fred local o amb analgèsics.

Els pegats han de ser administrats per metges o per professionals sanitaris sota supervisió mèdica. Durant el procediment s'han d'utilitzar guants de nitril (no de làtex). També és aconsellable utilitzar mascareta i ulleres de protecció i s'ha d'evitar el contacte accidental amb els pegats i amb altres materials que hagin estat en contacte amb les zones tractades. Aquestes mesures s'han de prendre per protegir el professional sanitari de la capsaïcina, ja que aquesta és irritant.

Evidència disponible

L'Agència Europea del Medicament (EMA) va autoritzar els pegats de capsaïcina per al tractament del dolor neuropàtic perifèric no diabètic l'any 2009.¹² Les dades d'eficàcia i seguretat provenen principalment de quatre estudis fase III, dos en NPH (C116 i C117) i dos en neuropatia associada a la infecció per VIH (C107 i C119), que utilitzen un control amb pegats de capsaïcina a concentracions molt baixes (0,04%). Addicionalment, l'EPAR fa referència a quatre estudis de suport amb un nombre més baix de pacients que no es detallaran a l'informe.¹²

L'any 2015, l'EMA va autoritzar l'extensió d'indicació dels pegats de capsaïcina ampliant també al tractament del dolor neuropàtic perifèric diabètic.¹⁰ En aquest cas l'evidència prové de l'estudi pivot davant de placebo (STEP) i d'un estudi obert que avalua la seguretat a llarg termini i que també inclou variables d'eficàcia (PACE).

Recentment, s'ha publicat l'únic estudi que utilitza comparador actiu en dolor neuropàtic no diabètic. És un estudi de no inferioritat de vuit setmanes de durada que compara els pegats de capsaïcina amb pregabalina, un dels fàrmacs utilitzats per al tractament d'aquest tipus de dolor.¹¹ No es disposa de dades comparatives directes respecte als fàrmacs recomanats (amitriptilina i gabapentina).

A la taula 1, es presenten les característiques dels assaigs inclosos a l'informe d'avaluació.

Taula 1. Característiques dels estudis que avaluen els pegats de capsaïcina al 8% en dolor neuropàtic perifèric^{10,12}

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Estudis en NPH						
C116 ¹³	ACA, fase III, CD i multicèntric. Aleatorització 1:1.	12 set.	402 pacients ≥ 18 anys amb dolor neuropàtic moderat-greu (NPRS ^a 3-9) secundari a infecció per herpes zòster.	CAPS 8%. Administració única en 60 minuts.	Control*	Canvi mitjà (%) en la puntuació NPRS diària durant les setmanes 2-8 respecte a la basal.
C117 ¹⁴	ACA, fase III, CD i multicèntric. Aleatorització 1:1.	12 set.	416 pacients ≥ 18 anys amb dolor neuropàtic moderat-greu (NPRS 3-9) secundari a infecció per herpes zòster.	CAPS 8%. Administració única en 60 minuts.	Control*	Canvi mitjà (%) en la puntuació NPRS diària durant les setmanes 2-8 respecte a la basal.
Estudis en neuropatia associada al VIH						
C107 ^{15,16}	ACA, fase III, CD i multicèntric. Aleatorització 3:3:3:1:1:1.†	12 set. (+40 set. extensió obert).	307 pacients ≥ 18 anys amb dolor neuropàtic moderat-greu (NPRS 3-9) secundari a VIH.	CAPS 8%. Administració única en 30, 60 o 90 minuts.	Control*	Canvi mitjà (%) en la puntuació NPRS diària durant les setmanes 2-12 respecte a la basal.
C119 ¹⁷	ACA, fase III, CD i multicèntric. Aleatorització 2:2:1:1.	12 set.	494 pacients ≥ 18 anys amb dolor neuropàtic moderat-greu (NPRS 3-9) secundari a VIH.	CAPS 8%. Administració única en 30 o 60 minuts.	Control*	Canvi mitjà (%) en la puntuació NPRS diària durant les setmanes 2-12 respecte a la basal.
Estudis en neuropatia diabètica dolorosa						
STEP ¹⁸	ACA, fase III, CD i multicèntric. Aleatorització 1:1.	12 set.	369 pacients > 18 anys amb PND dolorosa, distal i simètrica d'almenys un any d'evolució (MNSI ^b ≥ 3), d'intensitat moderada-greu (NPRS ≥ 4) i valors d'HbA1c ≤ 11%.	CAPS 8%. Administració única als peus en 30 minuts.	PBO	Canvi mitjà (%) en la puntuació diària de la pregunta 5 de l'escala BPI-DN ^c durant les setmanes 2-8 respecte a la basal.
PACE ¹⁹	ACA, obert i multicèntric. Estudi de seguretat a llarg termini.	52 set.	468 pacients > 18 anys amb PND dolorosa, distal i simètrica d'almenys un any d'evolució (MNSI ≥ 3), d'intensitat moderada-greu (NPRS ≥ 4) i valors d'HbA1c ≤ 9%.	CAPS 8% + tractament estàndard.* Administració en 30 o 60 minuts en intervals d'almenys 56 dies.	Tractament estàndard*	Seguretat.

Continua a la pàgina següent.

^a NPRS: Numeric Pain Rating Scale. Escala numèrica unidimensional que avalua la intensitat del dolor en adults. Té 11 ítems i va del 0 als 10 punts (0 = no dolor; 1-2 = dolor lleu; 3-5 = dolor moderat; 6-8 = dolor intens; 9-10 = dolor insuportable).

^b MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument. Qüestionari que s'utilitza per avaluar el dolor neuropàtic, distal, simètric i perifèric en diabètics. Conté 15 preguntes amb dues respostes possibles (Sí/No) i la puntuació màxima és de 13 punts. Puntuacions per sobre de 2 impliquen la presència de neuropatia.

^c BPI-DN: Brief Pain Inventory-Diabetic Neuropathy. Qüestionari que avalua la gravetat del dolor neuropàtic diabètic. Conté 4 preguntes per avaluar la intensitat del dolor i 7 per avaluar la interferència amb les activitats de la vida diària. Cada pregunta té una puntuació que va del 0 als 10 punts. La pregunta 5 mesura la intensitat del dolor (0 = no dolor; 10 = pitjor dolor imaginable).

Taula 1. Característiques dels estudis que avaluen els pegats de capsàicina al 8% en dolor neuropàtic perifèric^{10,12} (continuació)

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Estudi en dolor neuropàtic perifèric no diabètic						
ELEVATE ¹¹ Haanpää <i>et al.</i> Eur J Pain. 2016	ACA, obert i multicèntric. Estudi de no inferioritat (marge -8,5%).	8 set.	568 pacients ≥ 18 anys amb NPH, dolor posttraumàtic o postquirúrgic del nervi o polineuropatia dolorosa no diabètica (NPRS ≥ 4).	CAPS 8%. Administració única en 30 o 60 minuts segons la indicació.	Pregabalina	Percentatge de pacients amb un descens ≥ 30% a l'escala NPRS diària a la setmana 8 respecte a la basal.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **BPI-DN:** Brief Pain Inventory-Diabetic Neuropathy; **CAPS 8%:** pegats de capsàicina al 8%; **CD:** cegament doble; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **MNSI:** Michigan Neuropathy Screening Instrument; **NPH:** neuràlgia postherpètica; **NPRS:** Numeric Pain Rating Scale; **PBO:** placebo; **PND:** polineuropatia diabètica; **set.:** setmanes; **VIH:** virus de la immunodeficiència humana.

* Com a control es van utilitzar pegats amb baixa concentració de capsàicina (0,04%) per mantenir el cegament, atès que la capsàicina s'associa amb sensació de cremor durant l'administració.

† En la fase oberta tots els pacients van rebre tractament actiu. Els pacients es van aleatoritzar (1:1) a rebre tractament amb capsàicina durant 60 minuts en les àrees doloroses a l'inici de la fase oberta o a rebre capsàicina durant 60 minuts en les àrees doloroses a l'inici de l'estudi i a l'inici de la fase oberta.

* Es permetia qualsevol tractament que el clínic considerés que anava dirigit a tractar aquest dolor. Els pacients podien rebre opioïdes orals o tòpics sempre que la dosi fos inferior a l'equivalent a morfina 80 mg/dia.

Dades d'eficàcia

Eficàcia dels pegats de capsàicina davant de placebo o de pegats de capsàicina de concentració molt baixa

Neuràlgia postherpètica

En els dos estudis fase III (C116 i C117), amb un disseny molt similar, en 818 pacients amb NPH moderada-greu (edat mitjana 70 anys, NPRS mig 5,8, 50% fàrmacs concomitants per al dolor), el tractament amb els pegats de capsàicina es va associar amb una reducció del dolor estadísticament significativa durant les setmanes 2-8 enfront del grup control.^{12,13,14} Els resultats principals d'aquests estudis es presenten a la taula 2.

Taula 2. Resultats dels estudis C116 i C117 en pacients amb NPH.^{12,13,14}

Variables	Estudi C116			Estudi C117		
	CAPS 8%	Control	p	CAPS 8%	Control	p
Variable principal						
Reducció NPRS set. 2-8	29,6%	19,9%	0,001	32%	24,4%	0,0108
Variables secundàries						
Reducció NPRS set. 2-12	29,9%	20,4%	0,0016	32,3%	25%	0,0172
% responedors (≥ 30% reducció NPRS) set. 12	44%	35%	0,0487	47%	35%	0,0212
≥ 50% reducció NPRS set. 12	26%	21%	> 0,05	30%	21%	0,0349
PGIC ^a (millora, 5-7) set. 12	57%	46%	0,0409	61%	47%	0,0047

CAPS: pegats de capsàicina; **NPRS:** Numeric Pain Rating Scale; **PGIC:** Patient Global Impression of Change; **set.:** setmanes.

^a PGIC: Patient Global Impression of Change. Qüestionari de 7 punts que avalua la impressió del canvi des de l'inici del tractament, especialment del dolor, per part del pacient (1-4: sense canvis o empitjorament; 5-7: millora). El 5 correspon a millora mínima, el 6 modesta i el 7 substancial.

Tot i la significació estadística, l'EMA va considerar que l'eficàcia dels pegats no era suficientment robusta perquè els estudis de suport no van confirmar aquests resultats.¹² A més, es va qüestionar la magnitud de l'efecte atès que en els estudis no es va assolir la reducció de dos punts en valor absolut a l'escala NPRS considerada clínicament rellevant (mitjana de -1,7 punts).^{13,14,20} En aquest context, es va sol·licitar a la companyia una anàlisi integrada de tots els estudis realitzats en la indicació d'NPH.

En aquesta anàlisi integrada es van incloure quatre estudis de 12 setmanes (C116, C117 i dos de suport). En les setmanes 2-12, es va observar una reducció estadísticament significativa del dolor respecte del control (29,6% vs. 22,3%, $p = 0,0002$). D'altra banda, un 40% dels pacients tractats amb pegats de capsaïcina van experimentar una reducció del dolor d'almenys dos punts, que és la considerada clínicament rellevant.¹²

Neuropatia associada al VIH

Per a aquesta indicació també es disposa de dos estudis pivots (C107 i C119).^{15,17} Es van incloure 801 pacients amb una edat mitjana de 50 anys i un dolor moderat-greu (NPRS mitjà 5,9, 68% fàrmacs concomitants per al dolor). Els dos estudis tenien una fase de cegament doble de 12 setmanes i el C107 també incloïa una fase oberta d'extensió de 40 setmanes addicionals.¹⁶

L'anàlisi de la variable principal no va mostrar uns resultats consistents, en no observar-se en l'estudi C119 diferències estadísticament significatives en la reducció del dolor respecte dels pegats de capsaïcina a concentracions baixes (taula 3).^{12,15,17}

Taula 3. Resultats dels estudis C107 i C119 en pacients amb neuropatia pel VIH^{12,15,17}

Variables	Estudi C107			Estudi C119		
	CAPS 8%	Control	p	CAPS 8%	Control	p
Variable principal						
Reducció NPRS set. 2-12	22,8%	10,7%	0,0026*	29,5%	24,5%	> 0,05
Variables secundàries						
% responedors ($\geq 30\%$ reducció NPRS) set. 12	34%	18%	0,0093	43%	36%	> 0,05
$\geq 50\%$ reducció NPRS set. 12	21%	12%	> 0,05	ND	ND	ND
PGIC (millora, 5-7) set. 12	55,6%	24,4%	< 0,001	67%	55%	0,011

CAPS: pegats de capsaïcina; **ND:** no disponible; **NPRS:** Numeric Pain Rating Scale; **set.:** setmanes.

* Diferències estadísticament significatives amb el control en les aplicacions de 30 i 90 minuts, no en la de 60.

En aquest cas, l'EMA també va sol·licitar una anàlisi integrada de les dades dels dos estudis, principalment dels grups d'aplicació dels pegats durant 30 minuts. En l'anàlisi de la variable principal, es va observar una reducció del dolor del 27%, i es va assolir la significació estadística respecte al control (15,7%) ($p = 0,0026$). Un 37% dels pacients tractats amb pegats de capsaïcina van experimentar una disminució del dolor d'almenys dos punts, el marge considerat rellevant.¹²

Pel que fa a la fase d'extensió de l'estudi C107, que avaluava el tractament continuat en intervals d'almenys 12 setmanes entre dosis, es va observar una eficàcia similar per a cada una de les administracions (reducció NPRS entre 22,7% i 27,1%). Es va estimar que la mediana de temps durant el qual es mantenia la resposta es trobava al voltant de 17 setmanes (119 dies).¹⁶

Polineuropatia diabètica dolorosa

L'eficàcia dels pegats de capsaïcina en PND dolorosa va ser avaluada a l'estudi STEP davant de placebo, realitzat als EUA i en què es van incloure 369 pacients amb una edat mitjana de 63 anys i un valor basal mitjà a l'escala de dolor de 6,5. Un 74% dels pacients estava en tractament o va rebre durant l'estudi altres fàrmacs per al dolor. Es va observar una diferència estadísticament significativa a favor dels pegats de capsaïcina en la variable principal. Tanmateix, la magnitud de la diferència és petita (taula 4).^{10,18}

Taula 4. Resultats de l'estudi STEP en pacients amb PND dolorosa^{10,18}

Variables		CAPS 8%	Placebo	p
Variable principal				
Reducció puntuació pregunta 5 escala BPI-DN set. 2-8	ITT	27,4%	20,9%	0,025
	PP	27,6%	21,4%	0,042
Variables secundàries				
% responedors (≥ 30% reducció pregunta 5 BPI-DN) set. 12		40,9%	31,7%	0,05
≥ 50% reducció puntuació 5 BPI-DN set. 12		21%	18%	> 0,05
PGIC (millora, 5-7) set. 12		40,5%	29,7%	ND

BPI-DN: Brief Pain Inventory-Diabetic Neuropathy; **CAPS:** pegats de capsaïcina; **ND:** no disponible; **PGIC:** Patient Global Impression of Change; **set.:** setmanes.

L'estudi PACE de 52 setmanes de durada, tot i que té com a objectiu primari la seguretat, també aporta dades d'eficàcia. Els pacients tractats amb pegats de capsaïcina van experimentar més reducció del dolor que els tractats amb l'estàndard de tractament, mesurat també amb la pregunta 5 del BPI-DN (capsaïcina 30 minuts: -2 punts; capsaïcina 60 minuts: -2,3 punts, i estàndard de tractament: -1,1 punts). A l'inici de l'estudi el valor basal mitjà en aquesta escala era de 5,6. La meitat dels pacients van rebre les set aplicacions permeses al protocol i el temps mitjà entre aplicacions va ser de 68 dies (quasi 10 setmanes).¹⁹ Un 50% dels pacients que no van respondre a la primera administració, sí que van millorar en administracions posteriors.¹⁰

Resum

Els resultats obtinguts en les diferents indicacions són consistents entre sí, amb una reducció del dolor d'aproximadament el 30% en l'escala NPRS respecte al nivell basal (millora moderada).^{10,12,20} Tot i això, la diferència davant del grup control (reducció del 20%) és modesta i generalment inferior al 10%. Pel que fa al percentatge de responedors, en un dels estudis de neuropatia associada a VIH no es van trobar diferències estadísticament significatives i en l'estudi STEP en PND la diferència estava en el límit de la significació (p = 0,049).^{10,12}

D'altra banda, cal tenir en compte que la majoria de les dades s'obtenen d'estudis de curta durada (12 setmanes) amb una administració única i que la informació a més llarg termini prové d'estudis que són oberts. Es desconeix el percentatge de pacients que requereixen més d'una administració i el nombre d'administracions necessàries per reduir el dolor en condicions de pràctica clínica real. En una metanàlisi dels estudis en NPH i neuropatia per VIH, un 65,6% dels pacients van requerir 1 o 2 aplicacions anuals i només un 11,6% en va necessitar 4.²¹ En dolor diabètic (estudi PACE),¹⁹ quasi tots els pacients van rebre 5, 6 o 7 pegats durant un any.

Finalment, una limitació d'aquests estudis és l'elecció del comparador. En els primers estudis, realitzats en pacients amb NPH i neuropatia associada al VIH, es van utilitzar pegats de capsaïcina a concentracions baixes per mantenir el cegament, per la qual cosa no es pot descartar un cert efecte analgèsic que hagi subestimat l'eficàcia dels pegats de capsaïcina al 8%.¹² En canvi, en l'estudi de PND dolorosa es va utilitzar el placebo per evitar les altes taxes de resposta i això pot haver compromès el cegament dels pacients, un aspecte clau en una patologia on s'utilitzen variables subjectives per mesurar l'eficàcia.¹⁰

Adicionalment, es disposa d'una revisió Cochrane sobre els pegats de capsaïcina al 8% en el maneig del dolor neuropàtic en adults.³ Inclou vuit estudis (2.488 pacients), cap amb comparador actiu. Els autors conclouen que el tractament s'associa amb una reducció moderada o substancial del dolor en més pacients que en el grup control, amb una qualitat de l'evidència mitjana-baixa. Tanmateix, la magnitud de la diferència és petita (4/10 pacients amb alleujament almenys moderat del dolor amb els pegats de capsaïcina comparat amb 3/10 pacients amb el control). Els autors també indiquen que l'evidència és més alta en l'NPH, tot i que cal tenir en compte que el dolor associat al VIH sol ser més resistent al tractament, i que l'efecte observat és similar al d'altres fàrmacs per al dolor.³

Eficàcia dels pegats de capsaïcina davant de comparador actiu

Es disposa d'un únic estudi davant de comparador actiu.¹¹ Es tracta d'un estudi obert i de no inferioritat respecte a pregabalina en el qual es van incloure 568 pacients amb dolor neuropàtic perifèric no diabètic. L'edat mitjana va

ser de 55,8 anys i el valor basal mitjà a l'escala NPRS d'intensitat del dolor de 6,6. En la meitat dels casos, l'origen del dolor era la lesió posttraumàtica d'un nervi. Es van excloure els pacients de risc cardiovascular més alt, els que patien neuropatia diabètica o associada al VIH i els que tenien l'aclariment de creatinina < 60 ml/min.

Els pacients es van aleatoritzar a rebre una administració única d'1-4 pegats de capsàicina (mitjana 1,38 pegats) o pregabalina 150-600 mg/dia en pauta ascendent fins a arribar a la dosi òptima (mitjana 344,4 mg/dia) durant vuit setmanes. En el grup de capsàicina s'aplicava una crema anestèsica local 60 minuts abans per mitigar les molèsties durant el procediment i es permetia l'administració d'analgèsics d'acció curta fins a cinc dies després d'haver aplicat el pegat.

La variable principal és el percentatge de pacients amb un descens $\geq 30\%$ a l'escala NPRS respecte al valor basal a la setmana vuit. La no inferioritat es va avaluar en la població ITT i en la PP amb un marge preestablert del -8,5% pel límit inferior de l'IC 95% (*Odds Ratio* [OR] de 0,693).

Per a la variable principal, es va demostrar la no inferioritat dels pegats de capsàicina respecte a la pregabalina en les dues anàlisis realitzades. Els resultats de la variable principal i de les variables secundàries més rellevants es presenten a la taula 5.

Taula 5. Resultats de l'estudi respecte a pregabalina¹¹

Variables	CAPS 8%	Pregabalina	Diferència	OR/HR
Variable principal				
% pacients amb reducció NPRS $\geq 30\%$ (ITT = 559)	55,7%	54,5%	1,2% (IC 95% -7,1 a 9,4)	1,03 (IC 95% 0,7 a 1,5)
% pacients amb reducció NPRS $\geq 30\%$ (PP = 512)	ND	ND	0,3%	1,03 (IC 95% 0,7 a 1,5)
Variables secundàries*				
Efecte terapèutic òptim	52,1%	44,8%	7,4% (IC 95% -0,9 a 15,6)	ND
Dies fins a l'al·leujament del dolor	7,5 (IC 95% 6 a 10)	36 (IC 95% 22 a 50)	28,5	1,68 (IC 95% 1,4 a 2,1)
Canvi en la puntuació NPRS respecte al valor basal a les set. 2-8	37,1%	27,5%	9,6% [†]	ND
Satisfacció global (qüestionari TSQM)	59,6%	52,9%	6,7% [‡] (IC 95% 2,3 a 11,2)	ND

CAPS: pegats de capsàicina; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** interval de confiança; **ND:** no disponible; **NPRS:** Numeric Pain Rating Scale; **OR:** Odds Ratio; **set.:** setmanes; **TSQM:** Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

* Les variables secundàries estan definides a les taules d'evidència de l'annex 1.

[†] Descens major amb els pegats de capsàicina durant les setmanes 2-3. De la setmana 4 a la 8, el percentatge de reducció de la intensitat del dolor respecte al valor basal (escala NPRS) va ser similar en ambdós grups.

[‡] La lleugera major satisfacció observada amb els pegats de capsàicina és deguda principalment a una millor percepció del perfil de seguretat.

Com es pot observar a la taula, en general l'eficàcia entre els dos tractaments va ser comparable. L'efecte terapèutic es va observar abans amb els pegats de capsàicina degut probablement a la necessitat de realitzar un escalat de dosi gradual amb la pregabalina fins a arribar a la dosi òptima. No obstant això, a l'estudi es va realitzar un escalat conservador durant quatre setmanes, mentre que a la fitxa tècnica es recomana realitzar-lo en dues setmanes, la qual cosa pot haver condicionat els resultats.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat provenen de 2.114 pacients que van rebre tractament amb capsàicina al 8% durant els estudis realitzats en les diferents indicacions per a l'autorització del fàrmac.^{10,12} A més, l'estudi respecte a pregabalina també aporta informació addicional sobre la seguretat.¹¹

Reaccions adverses^{9,10}

Els pegats de capsàicina s'associen principalment amb alteracions en el lloc d'aplicació que solen ser transitòries, d'intensitat lleu-moderada i de resolució espontània. En els estudis, un 59% dels pacients van experimentar reaccions adverses (RA) que l'investigador va considerar com a relacionades amb el medicament. Un 7% dels pacients van patir RA greus. Només un 2% de les RA van provocar la discontinuació del tractament.

Les RA d'especial interès, així com algunes de les precaucions a tenir en compte durant el tractament, es detallen a continuació.

Alteracions en el lloc d'administració

Tal com consta a la fitxa tècnica, el dolor i l'eritema a la zona d'aplicació del pegat són molt freqüents. A més, també poden aparèixer freqüentment sensació de cremor i altres alteracions locals com la pruija, l'edema, la inflor o la sequedat. S'han notificat casos de cremades, incloent-hi de segon grau, per tant en pacients que manifestin dolor intens, s'ha de retirar el pegat i examinar la pell per descartar una cremada química.

Pel mateix mecanisme d'acció, de forma ocasional pot haver-hi reduccions de la sensibilitat, que solen ser lleus i temporals. L'evidència disponible fins al moment no indica que hi hagi risc d'hipoestèsia greu en tractaments continuats. No obstant això, a l'estudi PACE es va notificar un cas d'hipoestèsia permanent probablement associat al fàrmac. Si es detecta pèrdua de sensibilitat o si aquesta empitjora, s'ha de reconsiderar el tractament amb els pegats de capsàicina.

Augment de la pressió arterial

A causa del dolor relacionat amb l'administració, es pot produir una elevació transitòria de la pressió arterial (< 8 mmHg). Per tant, durant el tractament s'ha de vigilar la pressió. En pacients amb hipertensió inestable o mal controlada o amb antecedents d'esdeveniments cardiovasculars, s'ha de sospesar el risc d'esdeveniments adversos cardiovasculars derivats del possible estrès associat al procediment. S'ha de prestar especial atenció als pacients diabètics amb comorbiditats cardiovasculars.

D'altra banda, a l'estudi respecte a pregabalina el perfil de seguretat dels dos grups de tractament va ser molt diferent, degut a les diferències de mecanisme d'acció (taula 6). El percentatge de pacients amb alguna RA va ser superior en el grup de capsàicina. El nombre d'RA greus va ser baix (1 amb capsàicina, 2 amb pregabalina).¹¹

Taula 6. RA a l'estudi obert respecte a pregabalina¹¹

Reacció adversa	CAPS 8% (N = 282)	PREGABALINA (N = 277)
EA	74,5%	63,9%
RA relacionades amb el fàrmac	61,3%	54,5%
Abandonaments per RA relacionades amb el fàrmac	NA	8,5%

CAPS: pegats de capsàicina; **EA:** esdeveniments adversos; **NA:** no aplica; **RA:** reaccions adverses.

Les RA més freqüents en el grup de capsàicina van ser el dolor en la zona d'administració (23,8%), l'eritema (20,9%), la sensació de cremor (15,6%) i l'eritema localitzat en la zona d'administració (8,9%). En el cas de la pregabalina, van ser el mareig (18,4%), la somnolència (15,5%), les nàusees (10,8%) i la cefalea (9,4%).

Contraindicacions⁹

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Advertències i precaució d'ús⁹

- No s'han d'aplicar els pegats a la cara, per sobre de la línia de naixement del cabell ni en zones pròximes a les mucoses. A més, la pell ha d'estar sense ferides per la qual cosa es recomana, especialment en pacients amb PND, avaluar visualment els peus abans de l'aplicació per descartar la presència de lesions.
- En cas d'exposició involuntària, s'ha d'aplicar el gel netejador durant un minut i retirar amb una gasa seca per eliminar qualsevol resta de capsaïcina de la superfície cutània. A continuació, s'ha de netejar la zona amb aigua i sabó.
- El gel netejador conté butilhidroxianisol, que pot provocar dermatitis de contacte o irritació dels ulls i les mucoses.

Interaccions amb medicaments⁹

No s'han realitzat estudis d'interacció amb altres medicaments perquè s'ha demostrat que l'absorció sistèmica de la capsaïcina és escassa i transitòria.

Utilització en grups especials⁹

- **Pacients d'edat avançada.** La posologia i la forma d'administració són les mateixes que per a la resta de pacients adults.
- **Pacients pediàtrics.** No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat dels pegats de capsaïcina en menors de 18 anys.
- **Insuficiència renal.** No es requereix ajustar la dosi.
- **Insuficiència hepàtica.** No es requereix ajustar la dosi.
- **Embaràs.** Les dades són limitades i la probabilitat que els pegats de capsaïcina augmentin el risc d'alteracions en el fetus és escassa. No obstant això, s'han d'utilitzar amb precaució.
- **Insuficiència hepàtica.** No es requereix ajustar la dosi.

Pla de gestió de riscos¹⁰

Tots els nous medicaments, en el moment de la seva comercialització, disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas dels pegats de capsaïcina, el pla de gestió de riscos inclou 6 riscos importants identificats (reaccions en el lloc d'aplicació, exposició accidental, increment transitori de la pressió arterial, falta de resposta als analgèsics orals en pacients amb tolerància als opioïdes durant el procediment, reducció de la sensibilitat que sol ser lleu i temporal, cremades de segon grau) i 3 riscos importants potencials (pèrdua de la sensibilitat després de tractaments repetits, falta d'eficàcia, ús fora d'indicació). Considera que falta informació referent a la interacció amb altres anestèsics locals tòpics.

Costos

Cost incremental

A la taula 7, es presenta el cost del tractament amb els pegats de capsaïcina davant del cost dels comparadors de referència (amitriptilina i gabapentina).

S'ha calculat el cost de cada tractament per 90 dies atès que és el temps mínim entre aplicacions que indica la fitxa tècnica de capsaïcina. Per al cost anual, s'ha suposat l'ús de quatre pegats a l'any per pacient (màxim possible), tot i que en els estudis s'ha observat que alguns pacients poden requerir menys aplicacions anuals.

Taula 7. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017

	PEGATS CAPSAÏCINA 8%	AMITRIPTILINA	GABAPENTINA
Presentació*	Qutenza® 179 mg	Tryptizol® 10 mg, 25 mg, 50 mg i 75 mg	Neurontin® i Gabapentina EFG 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg
Preu envàs (PVP IVA)†	266,84	1,06 2,23 2,50 3,12	3,08 9,23 12,30 18,45 24,60
Preu unitari	266,84	0,04 0,04 0,08 0,10	0,03 0,10 0,14 0,21 0,27
Posologia**	Administració única, d'1 a 4 pegats. Es pot repetir cada 90 dies.	25-150 mg/dia	900-3.600 mg/dia
Cost dia	2,96 a 11,86	0,04 a 0,20	0,30 a 1,23
Cost tractament 90 dies	266,84 a 1.067,36	3,6 a 18	27 a 110,7
Cost tractament anual	1.067,4 a 4.269,4 €	14,6 a 73 €	109,5 a 449,0 €
Cost incremental anual (cost referència-cost comparador)‡§	REF	+2.624,6 € (1.052,8 a 4.196,4)	+2.389,2 € (957,9 a 3.820,4)

* Qutenza® 179 mg (1 pegat); Tryptizol® 10 mg (24 comprimits), 25 mg (24 i 60 comprimits), 50 mg (30 comprimits), 75 mg (30 comprimits); Neurontin® i gabapentina EFG 100 mg (90 càpsules dures), 300 mg (càpsules dures), 400 mg (30 i 90 càpsules dures), 600 mg (90 comprimits) i 800 mg (90 comprimits).

† PVP IVA, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer de 2017.

** Posologia recomanada segons la fitxa tècnica.

‡ Atès que el cost és variable segons la posologia, s'ha calculat un marge de cost incremental tenint en compte la dosi màxima i la dosi mínima de cada tractament.

§ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

A la taula estan recollits només els costos farmacològics. En el cas de capsaïcina, caldria afegir-hi els costos associats a l'administració per part de professionals sanitaris, els de les mesures de protecció que s'han de tenir en compte i els costos dels anestèsics i analgèsics necessaris per reduir el dolor associat a l'administració dels pegats.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 4 recomanacions realitzades per altres agències avaluadores que estan recollides a la taula 8.

Taula 8. Recomanacions realitzades per agències avaluadores internacionals sobre els pegats de capsàicina

Institució	Àmbit	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	<p>2010: considera que el balanç benefici-risc en el tractament del dolor neuropàtic perifèric no diabètic és modest i que hi ha incerteses pel que fa a la magnitud de l'efecte i al manteniment de l'eficàcia a llarg termini. Recomana l'ús restringit dels pegats de CAPS per a pacients amb dolor no diabètic que no han respost al tractament estàndard. Restringeixen l'ús dels pegats de CAPS en els centres especialitzats en el maneig del dolor.²²</p> <p>2016: reavaluació a petició del laboratori titular amb els resultats de l'estudi ELEVATE i d'altres dades provinents d'estudis no aleatoritzats i observacionals. Manté la mateixa conclusió, que l'eficàcia és moderada i que els pegats de CAPS es poden considerar una segona línia de tractament, en combinació amb altres medicaments per al dolor, des de l'atenció especialitzada.²³</p> <p>No ha estat avaluada la indicació de dolor neuropàtic diabètic atès que el laboratori no ha sol·licitat el finançament d'aquesta indicació.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p>2014: accepta l'ús restringit dels pegats de CAPS per al tractament del dolor neuropàtic perifèric no diabètic, sol o en combinació amb altres medicaments per al dolor, per a pacients que no controlen el dolor o que són intolerants als tractaments de primera i segona línia. La recomanació es basa en l'estudi ELEVATE respecte a pregabalina.²⁴ Abans de la publicació d'aquest estudi, l'SMC només ho recomanava per a l'NPH.</p> <p>2016: no recomana l'ús dels pegats de CAPS en dolor neuropàtic diabètic atès que no s'ha presentat sol·licitud d'autorització per part del laboratori.²⁵</p>
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Gal·les	<p>2012: no recomana el tractament amb pegats de CAPS en monoteràpia per al tractament del dolor neuropàtic perifèric no diabètic. Recomana l'ús restringit, en combinació amb altres medicaments per al dolor, per als pacients que no toleren o no es controlen amb els tractaments convencionals recomanats. L'AWMSG és de l'opinió que es tracta d'un fàrmac de prescripció i administració per part dels metges especialistes.²⁶</p> <p>2015: no accepta l'ús dels pegats de CAPS per al tractament del dolor neuropàtic perifèric diabètic atès que no s'ha presentat sol·licitud d'autorització per part del laboratori.²⁷</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	<p>2014: a la guia de maneig des de l'atenció no especialitzada del dolor neuropàtic, recomana no iniciar tractaments amb pegats de CAPS a no ser que la prescripció s'iniciï per part d'un especialista.⁵</p>

CAPS: capsàicina; NPH: neuràlgia postherpètica.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre els pegats de capsaïcina i els seus comparadors de referència. Per a aquesta anàlisi també s'ha tingut en compte l'estudi respecte a pregabalina, un fàrmac amb una eficàcia i seguretat similar a la gabapentina.

1. Eficàcia comparada

No s'ha avaluat l'eficàcia dels pegats de capsaïcina davant d' amitriptilina o gabapentina, fàrmacs recomanats en el nostre entorn per al tractament del dolor neuropàtic perifèric.

En l'únic estudi amb comparador actiu, de disseny obert, de vuit setmanes de durada i que no va incloure pacients amb polineuropatia diabètica, es va observar una eficàcia similar entre ambdós tractaments pel que fa al control del dolor. Aproximadament, la meitat dels pacients van presentar una reducció moderada de la intensitat del dolor (reducció del 30% a l'escala NPRS).

Conclusió: **similar**.

2. Seguretat comparada

El tractament amb pegats de capsaïcina s'associa de forma molt freqüent amb RA locals (dolor, eritema i sensació de cremor) que solen ser lleus-moderades i transitòries. Degut al seu mecanisme d'acció, no produeix RA sistèmiques.

Els antidepressius tricíclics i els antiepilèptics es caracteritzen pel risc d'RA al sistema nerviós central, especialment en pacients d'edat avançada.

No hi ha dades de seguretat comparada respecte als comparadors de referència. A l'estudi respecte a pregabalina, el percentatge d'RA va ser lleugerament més alt en el grup de capsaïcina. Amb pregabalina, va haver-hi un 8,5% d'abandonaments per RA.

Conclusió: **diferent**.

3. Pauta comparada

Els pegats de capsaïcina s'apliquen en una única administració tòpica que es pot repetir si cal cada 90 dies. Han de ser administrats per professionals sanitaris que han de seguir una sèrie de precaucions i es recomana administrar un anestèsic tòpic o un analgèsic oral abans dels pegats per mitigar les molèsties associades al procediment.

L'amitriptilina s'administra per via oral en una dosi única diària. Gabapentina també s'administra per via oral, però amb la dosi dividida en 2-3 preses diàries.

Tot i que l'administració tòpica única podria afavorir l'adherència, el dolor que provoca l'administració i el fet que el pacient hagi d'acudir a un centre sanitari, poden fer preferible l'administració oral.

Conclusió: **inferior**.

4. Cost comparat

El cost dels pegats de capsaïcina, que és variable segons el nombre de pegats i el nombre d'aplicacions necessàries, és superior al de la resta de comparadors. A part del cost farmacològic, en el cas de capsaïcina caldria afegir-hi els costos associats al procediment d'aplicació dels pegats.

Conclusió: **superior**.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Els pegats de capsàicina han mostrat una reducció moderada del dolor, amb diferències modestes respecte a placebo, en pacients que majoritàriament rebien, també, altres medicaments per al dolor. D'acord amb l'evidència disponible, no es consideren un tractament d'elecció per al dolor neuropàtic perifèric. Tanmateix, el seu ús pot ser adequat en pacients que no toleren o no responen als tractaments orals convencionals.

Atès el risc de reaccions adverses locals i la complexitat del procediment d'aplicació, han de ser administrats per metges o per professionals sanitaris sota supervisió mèdica.

El PHFAPC recomana que els pegats de capsàicina siguin prescrits i administrats per unitats del dolor.

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE PEGATS DE CAPSAÏCINA 8%. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats (caps VS, PG)	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
<p>Haanpää M <i>et al.</i> Eur J Pain. 2016;20:316-328</p> <p>Ref. 11</p> <p>Estudi ELEVATE</p> <p>Número de registre Clinical trials: NCT01713426</p> <p>Finançat per: Astellas</p>	<p>Disseny: ACA, obert, multicèntric i internacional. Estudi de no inferioritat (marge preestablert: -8,5%, OR 0,693).</p> <p>Durada: 8 setmanes.</p> <p>Objectiu: comparar l'eficàcia i la seguretat d'una única aplicació amb CAPS respecte al tractament oral amb PG en pacients amb DNP.</p> <p>Anàlisi estadística: ITT (pacients que van rebre almenys una dosi del fàrmac) i PP (pacients que van completar l'estudi).</p>	<p>Criteris d'inclusió: pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de DNP degut a NPH (persistent 6 mesos després de la curació de les lesions), DPT o DPQ del nervi (durada de mínim 3 mesos) o polineuropatia dolorosa no diabètica (durada de mínim 3 mesos) amb una intensitat de dolor ≥ 4 a l'escala NPRS durant almenys 4 dies consecutius. Els pacients no havien d'haver rebut prèviament tractament amb CAPS, PG o gabapentina a dosis optimitzades.</p> <p>Criteris d'exclusió: (24 en total). Altres causes de dolor; dolor neuropàtic diabètic, associat a VIH o a radioteràpia prèvia; dolor neuropàtic localitzat a la cara, en zones properes al naixement del cabell o a les mucoses; pèrdua greu de sensibilitat; valors de 10 a l'escala NPRS durant almenys 4 dies consecutius en el període de cribatge; pacients diabètics; hipertensió mal controlada o antecedents d'esdeveniments cardiovasculars si el clínic considera que hi ha risc associat a l'administració del pegat; CICr < 60 ml/min; ansietat o depressió greu mal controlada; evidència de deteriorament cognitiu; canvis en la medicació del dolor durant les 4 setmanes prèvies a la visita inicial; ús de dosis altes d'opioides orals equivalents a 200 mg/dia de morfina durant els 7 dies previs a la visita inicial; antecedents d'abús de substàncies durant l'any previ.</p>	<p>N = 568 pacients Població ITT i seguretat: 559 Població PP: 512</p> <p>CAPS (ITT = 282, PP = 276) Administració sobre la zona dolorosa de com a màxim 4 pegats (mitjana 1,38). Una única administració durant l'estudi.</p> <p>Administració d'una crema anestèsica local 60 minuts abans del CAPS. Administració durant 30 minuts en els peus i 60 minuts en la resta de localitzacions.</p> <p>Es permetia administrar analgèsics d'acció curta durant el procediment i fins a 5 dies després.</p> <p>PG (ITT = 277, PP = 236) Dosis de 150-600 mg/dia (mitjana 344,4 mg). Administració oral en dues o tres preses diàries.</p> <p>Escalat de dosi ascendent durant les primeres 4 setmanes fins a arribar a la dosi òptima.</p>	<p>Variable principal: Percentatge de pacients amb un descens ≥ 30% a l'escala NPRS en les últimes 24 hores a la setmana 8 respecte al valor basal. (Anàlisi no inferioritat ITT i PP)</p> <p>Variables secundàries (resultats ITT): Efecte terapèutic òptim definit com a no canvis en la medicació de base per al dolor, no abandonament de l'estudi per problemes de tolerància o falta d'efectivitat, reducció ≥ 30% de l'NPRS durant 4 dies consecutius i no RA moderades o greus.</p> <p>Temps en dies fins a l'alleujament del dolor definit com a temps fins als 3 primers dies consecutius en què un 50% dels pacients tenien reduccions ≥ 30% NPRS respecte al valor basal.</p> <p>Canvi en la puntuació NPRS des del valor basal</p> <p>Satisfacció del pacient amb el tractament mesurada amb el qüestionari TSQM.</p> <p>Seguretat: % EA. % EA relacionats amb el medicament. % abandonaments per EA % pacients sense EA.</p>	<p>EFICÀCIA % pacients amb descens NPRS ≥ 30% Resultats totals ITT: 55,7% vs. 54,5%. Diferència 1,2% (IC 95% -7,1 a 9,4). OR 1,03 (IC 95% 0,71 a 1,50). PP: valors no disponibles. Diferència 0,3%. OR 1,03 (IC 95% 0,70 a 1,52). Resultats NPH (ITT) 71,4% vs. 76,7%. Diferència -5,3% (IC 95% -20,1 a 9,5). Resultats DPT o DPQ nervi (ITT) 53,4% vs. 40,9%. Diferència 12,5% (IC 95% 1 a 24,1). Resultats polineuropatia (ITT) 46,6% vs. 58,2%. Diferència -11,6% (IC 95% -28,1 a 4,8).</p> <p>Efecte terapèutic òptim 52,1% vs. 44,8%. Diferència 7,4% (IC 95% -0,9 a 15,6)</p> <p>Temps fins a l'alleujament del dolor 7,5 dies vs. 36 dies. HR 1,68 (IC 95% 1,35 a 2,08); p < 0,0001.</p> <p>Canvi en la puntuació NPRS Major descens amb CAPS durant les primeres 3 setmanes. De la setmana 4 a la 8, reducció similar en l'escala NPRS per ambdós grups.</p> <p>Satisfacció amb el tractament 59,6% vs. 52,9%. Diferència 6,7% (IC 95% 2,3 a 11,2).</p> <p>SEGURETAT % EA 74,5% vs. 63,9%. % EA relacionats amb el medicament 61,3% vs. 54,5%. % abandonaments per EA 0% vs. 8,5%. % pacients sense EA 25,5% vs. 36,1%.</p>	<p>Disseny: estudi obert: risc de biaix en mesures de variables subjectives.</p> <p>Estudi de no inferioritat: resultats similars en l'anàlisi ITT i PP. En les variables secundàries, només resultats per a la població ITT.</p> <p>Variables de mesura: variable adequada i similar a la utilitzada en altres estudis.</p> <p>Comparador: tot i que és adequat perquè PG és un dels fàrmacs utilitzats en el tractament del dolor neuropàtic, hagués estat desitjable disposar de dades comparatives davant d'amitriptilina i gabapentina.</p> <p>Escalat de dosi amb PG conservador, durant 4 setmanes. La fitxa tècnica recomana 7-14 dies. Això pot haver condicionat les variables que mesuren temps fins a l'observació de l'efecte.</p> <p>Altres biaixos o limitacions: població heterogènia amb diferents tipus de DNP (50% DPT i DPQ del nervi). No hi ha dades en pacients diabètics.</p> <p>Estudi de curta durada.</p>	<p>Total: 3 punts</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 0. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 0.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CAPS: pegats de capsaicina; CICr: aclariment de creatinina; DNP: dolor neuropàtic perifèric; DPQ: dolor postquirúrgic; DPT: dolor posttraumàtic; EA: esdeveniments adversos; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; NPH: neuràlgia postherpètica; NPRS: Numeric Pain Rating Scale; OR: odds ratio; PG: pregabalina; RA: reaccions adverses; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

[#] Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		PEGAT CAPSAÏCINA (N = 282)	PREGABALINA (N = 277)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA (%)	74,5%	63,9%
	EA greus (N)	1 (cremada)	2 (fallida cardíaca i edema de la llengua)
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA (%)	NA	8,5%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha dades disponibles.	No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat ni en menors de 12 anys ni en adolescents. Amb les dades farmacocinètiques disponibles, no és possible fer una recomanació posològica.
	Ancians	No es requereix ajustar la dosi.	Poden requerir una reducció de la dosi degut a la disminució de la funció renal.
	Embaràs	Utilitzar amb precaució per la falta de dades.	No s'ha d'utilitzar a no ser que el benefici per a la mare superi clarament el risc per al fetus.
	Lactància	Interrompre la lactància durant el tractament.	Pregabalina s'excreta per la llet materna. Decidir si interrompre la lactància o el tractament.
	Insuficiència hepàtica (IH)	No es requereix ajustar la dosi.	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb funció hepàtica alterada.
	Insuficiència renal (IR)	No es requereix ajustar la dosi.	Ajustar la dosi segons l'aclariment de creatinina del pacient.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	No s'han realitzat estudis d'interaccions ja que l'absorció sistèmica de capsaïcina és escassa i transitòria.	-Medicaments que tenen efecte sobre l'SNC. Pregabalina pot potenciar l'efecte d'altres fàrmacs que actuen a l'SNC. S'han notificat casos d'insuficiència respiratòria i coma en pacients tractats amb pregabalina i altres depressors de l'SNC.
EFECTE DE CLASSE		Reaccions locals en el lloc d'administració. Administrar anestèsics locals o analgèsics orals per minimitzar el dolor associat al procediment.	Mareig, somnolència, cefalea.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits. Administració per part de professionals sanitaris.	No descrits.
PLA DE GESTIÓ DE RISCOS		Sí.	Sí.

EA: esdeveniments adversos; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; NA: no aplica; SNC: sistema nerviós central.

Bibliografia

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5.
2. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Direcció de Farmàcia de la Regió Sanitària de Barcelona, Servei Català de la Salut; març 2016 [citad febrer 2017]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/conten/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf
3. Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2017, Issue 1. CD007393.
4. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
5. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings (CG173). National Institute of Clinical Excellence (NICE); 2013. Clinical Guidace [CG173] [citad febrer 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG173>
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, HaanpääM, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113.
8. Model d'atenció al dolor crònic a Catalunya: maneig del pacient amb dolor neuropàtic a l'atenció primària. Planificació i avaluació, plans estratègics d'ordenació de serveis. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; desembre 2010 [citad febrer 2017]. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/conten/home/ambits_tematics/linies_dactuacio/model_assistencial/ordenacio_cartera_i_serveis_sanitaris/model_atencio_dolor_cronic_catalunya/que_es/documents/atencio_dolor_cronic_2011.pdf
9. Fitxa tècnica de Qutenza® (pegats de capsaïcina 8%). Astellas Pharma Europe. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2016 [citad febrer 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Qutenza® (capsaicin). EMEA/H/C/000909/II/0039. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [citad febrer 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000909/WC500195227.pdf
11. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelard A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(2):316-28.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Qutenza® (capsaicin). EMEA/H/C/000909. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad febrer 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf
13. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1106-12.
14. Gordon A, Backonja M, Dunteman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2011;12(1):99-109.
15. Simpson D, Brown S, Tobias J, et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 2008;70(24):2305-13.
16. Simpson D, Brown S, Tobias J, Vanhove G, NGX-4010 C107 Study Group. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. Results of a 52-week open-label study. *Clin J Pain*. 2014;30(2):134-142.
17. Clifford DB, Simpson D, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment

- of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(2):126-33.
18. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J of Pain.* 2017;18(1):42-53.
 19. Vinik A, Perrot S, Vinik E, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurology.* 2016;16(1):251.
 20. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J of Pain.* 2008;9(2):105-21.
 21. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Qutenza (Capsaicin) 8% patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain.* 2014;30(4):286-94.
 22. Capsaicin 179 mg cutaneous patch (Qutenza®). Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); desembre 2010. [citad febrer 2017]. Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1013245/en/qutenza
 23. Capsaicin 179 mg cutaneous patch (Qutenza®). Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); octubre 2016. [citad febrer 2017]. Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2682076/fr/qutenza
 24. Capsaicin 179mg cutaneous patch (Qutenza®). No: 673/11. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2014. [citad febrer 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/673_11_capsaicin_cutaneous_patch_Qutenza/capsaicin_Qutenza_Resubmission
 25. Capsaicin 179mg cutaneous patch (Qutenza®). No: 1140/16. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2016. [citad febrer 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1140_16_capsaicin_Qutenza
 26. Final Appraisal Recommendation-0412: Capsaicin 8% patch (Qutenza®). Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); febrer 2012. [citad febrer 2017]. Disponible a: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/823>
 27. Final Appraisal Recommendation-2889: Capsaicin 8% patch (Qutenza®). Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); desembre 2015. [citad febrer 2017]. Disponible a: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2889>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Pegats de capsaïcina 8% en el tractament del dolor neuropàtic perifèric. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: juny 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

