

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016**L'avis de la Commission de la transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2016.
L'avis ci-après a été adopté le 5 octobre 2016.***capsaïcine****QUTENZA 179 mg, patch cutané****B/1 sachet contenant 1 patch et 1 tube de gel nettoyant (CIP : 34009 576 838 4 9)****B/2 sachets contenant chacun 1 patch et 1 tube de gel nettoyant (CIP : 34009 576 839 0 0)**

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

Code ATC	N01BX04 (anesthésique local)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes <u>non diabétiques</u>, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. »

SMR	<p>Le service médical rendu par QUTENZA reste modéré uniquement dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques, en association avec d'autres médicaments antidouleur.</p> <p>Le service médical rendu par QUTENZA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité limitée observée dans des études de faible niveau de preuve, - la fréquence des réactions, douloureuses en particulier, au site d'application, - les contraintes d'application (surveillance du patient et précautions du personnel soignant), - les doutes relatifs à son utilisation à long terme (maintien de l'efficacité et absence d'altération de la perception non établis), <p>la Commission considère que QUTENZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>QUTENZA est un traitement de 2^{ème} intention et plus, en association à d'autres antalgiques, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées, évaluables et délimitées, chez les adultes non diabétiques. Son utilisation doit être réévaluée régulièrement.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite que la prescription de QUTENZA soit réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur.</p> <p>La Commission souhaite recevoir les données qui ont donné lieu à une AMM chez les patients diabétiques.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 15 mai 2009 (procédure centralisée) Extension d'indication aux patients diabétiques : 23 juillet 2015 Engagements dans le cadre du PGR associé à l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Etudes de l'administration répétée dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique (étude PACE) ou non (étude STRIDE)- Etude dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique (étude STEP)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2013 N Système nerveux N01 Anesthésiques N01B Anesthésiques locaux N01BX Autres anesthésiques locaux N01BX04 Capsaïcine

02 CONTEXTE

QUTENZA est un patch cutané à base de capsaïcine, principe actif extrait du piment rouge qui entraîne une désensibilisation des nocicepteurs cutanés par l'intermédiaire des récepteurs TRPV1.

En mai 2009, QUTENZA a obtenu une AMM centralisée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur sur la base d'une méta-analyse réalisée en *post-hoc*, regroupant les résultats de l'ensemble des études alors disponibles. Cette méta-analyse avait été sollicitée par l'agence européenne du médicament (EMA) face aux résultats contradictoires issus des études cliniques (résultats significatifs dans certaines études mais pas dans d'autres pour les mêmes modèles thérapeutiques utilisés)¹.

Dans son avis du 15 décembre 2010, la commission de la Transparence a considéré que :

- le service médical rendu par QUTENZA est modéré ;
- la spécialité QUTENZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, autres que diabétiques, chez les patients en échappement thérapeutique aux traitements disponibles et recommandés.

Dans cet avis, la Commission a souhaité :

- réserver l'utilisation de QUTENZA aux structures spécialisées de prise en charge de la douleur ;
- réévaluer ce produit dans 2 ans au vu notamment des données cliniques actualisées, compte tenu :

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 15 décembre 2010 relatif à QUTENZA. Disponible sur www.has-sante.fr/

- des conditions d'application strictes du produit nécessitant une hospitalisation de jour avec surveillance médicale du patient et les précautions à prendre lors de l'application et du retrait du patch (gants, nettoyage)
- des données limitées disponibles en cas d'utilisation répétée
- de l'insuffisance de données sur l'évolution des co-prescriptions à visée antalgique.

Le présent document repose sur l'analyse des nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire pour répondre à la demande de la Commission de réévaluation de la spécialité QUTENZA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes **non diabétiques**, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Il est à noter que la spécialité QUTENZA a fait l'objet d'une extension d'indication pour le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique en juillet 2015 et est désormais indiqué dans le « traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur ». **Le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans cette extension d'indication et le présent avis concerne donc uniquement le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques.**

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes **non diabétiques**, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. »

04 POSOLOGIE

Cf.RCP pour l'ensemble des informations relatives à la posologie et au mode d'administration.

« Le patch cutané QUTENZA doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin.

Posologie

QUTENZA doit être appliqué sur les zones cutanées les plus douloureuses (en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum). La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau. QUTENZA doit être appliqué sur une peau intacte, non irritée et sèche, et laissé en place pendant 30 minutes pour les pieds (p. ex. en cas de neuropathie associée au VIH ou NA-VIH) et 60 minutes pour d'autres endroits du corps (p. ex. pour la douleur post-zostérienne ou DPZ). Les applications de QUTENZA peuvent être répétées tous les 90 jours, si la douleur persiste ou apparaît de nouveau.

La zone d'application peut être prétraitée par un anesthésique topique ou le patient peut recevoir un antalgique par voie orale avant l'application de QUTENZA pour réduire la gêne potentielle liée à la procédure. L'anesthésique topique doit être appliqué de façon à couvrir la totalité de la zone à traiter par QUTENZA et à la dépasser de 1 à 2 cm. [...] »

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Il faut porter des gants en nitrile lors de chaque manipulation de QUTENZA et lors du nettoyage des zones traitées. NE PAS utiliser des gants latex car ils n'assurent pas une protection suffisante. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, en particulier lors de l'application et du retrait du patch.

Ces précautions doivent être prises pour éviter de toucher involontairement les patchs et les autres matériels qui sont entrés en contact avec les zones traitées. Une exposition accidentelle peut entraîner, de façon transitoire, érythème et sensation de brûlure (les muqueuses étant particulièrement sensibles), douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux. [...] »

Mode d'emploi

QUTENZA est un patch à usage unique et peut être coupé aux dimensions et à la forme de la zone à traiter. Il faut couper QUTENZA avant de retirer le film de protection. Ce dernier DOIT être enlevé JUSTE AVANT l'application. [...]

Pour s'assurer que QUTENZA reste en contact avec la zone à traiter, on peut utiliser des chaussettes extensibles ou une bande de gaze.

Les patchs QUTENZA doivent être retirés doucement et lentement en les enroulant vers l'intérieur pour minimiser le risque d'aérosolisation de la capsaïcine. Après le retrait de QUTENZA, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la zone traitée et laissé en place pendant au moins une minute. Il doit ensuite être essuyé avec une compresse sèche, pour éliminer toute trace de capsaïcine de la peau. Une fois le gel nettoyant essuyé, la zone traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon.

La douleur aiguë pendant et après l'application doit être traitée par des méthodes de refroidissement local (par exemple par application d'une compresse froide) et des antalgiques par voie orale (p. ex. opiacés d'action rapide). »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

Les douleurs neuropathiques se distinguent des autres douleurs par leur physiopathologie et leur expression clinique. Elles ont été définies par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme des douleurs secondaires à une lésion ou à une maladie affectant le système somato-sensoriel⁵. Elles peuvent être d'origine périphérique ou centrale et diffèrent des douleurs par excès de nociception ou des douleurs dysfonctionnelles. Il s'agit généralement de douleurs chroniques, pouvant survenir dans de multiples situations cliniques (neuropathie diabétique, suites d'un zona, herpès, VIH, cancer, accident vasculaire cérébral, suites d'amputation, suites d'intervention chirurgicale, de traumatisme ou de chimiothérapies cytotoxiques...).

Les douleurs neuropathiques se caractérisent par des douleurs spontanées et/ou provoquées ainsi que des sensations anormales non douloureuses. Les douleurs spontanées peuvent être continues, superficielles (à type de sensation de brûlure) ou profondes (sensation d'étau, de compression) et peuvent associer la survenue d'accès paroxystiques (à type de décharges électriques). Les douleurs provoquées se manifestent lors de stimulations mécaniques ou thermiques et peuvent être associées à des troubles sensitifs. Ces douleurs peuvent avoir un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

² Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

³ Martinez V et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

⁴ Martinez V, Lantéri-Minet M. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg 2010; 23: 93-98.

⁵ Treede RD et al. Neuropathic Pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 70(18): 1630-1635; 2008.

En France, la prévalence des douleurs neuropathiques modérées à sévères serait d'environ 5%⁶.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés). Selon les dernières recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) publiées en 2010, les traitements médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine), d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la serotonine et de la noradrenaline (duloxétine) ou d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques (gabapentine ou prégabaline). Le tramadol est également recommandé en première intention lorsqu'une forte composante nociceptive est associée aux douleurs. Les opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) sont recommandés après échec des traitements de première intention, en monothérapie ou en association. En effet, du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées. L'emplâtre de lidocaïne (VERSATIS) peut être utilisé dans le traitement des douleurs post-zostériennes. Le patch de capsaïcine (QUTENZA) est également cité parmi les nouveaux traitements disponibles pour les neuropathies périphériques non diabétiques sans définition de sa place dans la stratégie thérapeutique. En 2010, la commission de la Transparence a souhaité réserver son utilisation aux patients en échec aux traitements de première intention et dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur.

Compte tenu de ces éléments, un besoin médical persiste dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, notamment pour des traitements médicamenteux plus efficaces et mieux tolérés que les stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou de certains antiépileptiques, seuls ou associés à des antalgiques ou anesthésiques locaux).

⁶ Bouhassira D et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 ; 136(3): 380-387.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre traitement local ne dispose d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (DNP) d'origine non diabétique. En effet, l'emplâtre de lidocaïne (VERSATIS) possède une indication plus restreinte, dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes uniquement.

Les autres médicaments utilisés dans cette indication sont des traitements systémiques de type antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques ou opioïdes forts.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date d'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LAROXYL (amitriptyline) <i>Teofarma</i>	DNP de l'adulte	05/10/2011	Important	Non applicable	Oui
ANAFRANIL (clomipramine) <i>Sigma-Tau</i>	Douleurs neuropathiques de l'adulte	20/02/2013	Important	Non applicable	Oui
TOFRANIL (imipramine) <i>CSP</i>	Douleurs neuropathiques de l'adulte	05/10/2011	Important	V (par rapport aux autres tricycliques habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
NEURONTIN (gabapentine) <i>Pfizer</i>	DNP de l'adulte	06/06/2007	Important	III (dans le traitement des DPZ de l'adulte, en terme de réduction des effets indésirables, par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques)	Oui
LYRICA (prégabaline) <i>Pfizer</i>	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte	09/05/2007 20/01/2016	Important	V (par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques)	Oui
TEGRETOL (carbamazépine) <i>Novartis Pharma</i>	DNP de l'adulte	09/01/2013	Modéré	V (par rapport aux traitements médicamenteux habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
VERSATIS (lidocaïne) <i>Grunenthal</i>	DNP post-zostériennes	06/10/2010	Important	IV (dans la prise en charge des douleurs postzostériennes de l'adulte)	Oui
Opioïdes forts	Non applicable	Non applicable	Important	Non applicable	Oui

Le traitement de première intention des DNP repose sur l'utilisation des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ou des antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques (gabapentine ou prégabaline). L'emplâtre de lidocaïne est une option de première intention ou plus dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques d'origine post-zostériennes, notamment chez les sujets âgés.

A la date de rédaction du présent avis, le patch de capsaïcine (QUTENZA) est réservé aux patients en échec aux traitements de première intention et dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application^{1,3,7}.

⁷ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 20 janvier 2016 relatif à VERSATIS. Disponible sur www.has-sante.fr/

06.2 Autres technologies de santé

Des modalités de prise en charges non médicamenteuses sont également disponibles et peuvent être envisagées selon les situations :

- la neurostimulation transcutanée, efficace sur les douleurs neuropathiques périphériques focales ;
- la stimulation magnétique transcranienne répétitive du cortex moteur ;
- la psychothérapie, et en particulier la thérapie cognitivo-comportementale, en cas de comorbidité anxieuse et de difficulté d'ajustement à la douleur.

► Conclusion

Compte tenu de sa galénique et de sa place dans la stratégie thérapeutique, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à QUTENZA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques d'origine non diabétique.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	15/12/2010 (primo-inscription aux Collectivités)
Indication	« Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques , seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur »
SMR	Modéré
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, autres que diabétiques, chez les patients en échappement thérapeutique aux traitements disponibles et recommandés.
Etudes demandées	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none">- les conditions d'application strictes du produit nécessitant une hospitalisation de jour avec surveillance médicale du patient et les précautions à prendre lors de l'application et du retrait du patch (gants, nettoyage)- les données disponibles limitées en cas d'utilisation répétée- l'insuffisance de données sur l'évolution des co-prescriptions à visée antalgique <p>La commission de la Transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur les conditions d'utilisation de la spécialité QUTENZA en pratique courante.</p> <p>La commission de la Transparence demande au laboratoire de fournir des données permettant de :</p> <ul style="list-style-type: none">- décrire les caractéristiques de la population recevant QUTENZA (situations cliniques, traitements antérieurs, ..);- décrire les conditions de prise en charge des patients (spécialité et lieu d'exercice des prescripteurs, lieux de délivrance, lieux et modalités de l'application du patch) ;- d'évaluer les effets à long terme d'applications répétées de capsaïcine en termes de retentissement sur la perception de la douleur, de la qualité de vie ;- de déterminer son impact sur la consommation des traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, opioïdes,...).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études comparatives, randomisées, double aveugle, disponibles ont été analysées dans le précédent avis de la commission de la Transparence de décembre 2010. Ces études ont également fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane.

Les quatre nouvelles études présentées par le laboratoire en réponse à la demande de données complémentaires de la Commission ont été réalisées en ouvert, il s'agit de :

- une étude clinique ayant comparé l'efficacité et la tolérance de QUTENZA versus prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques (étude ELEVATE),
- une étude clinique visant à évaluer la tolérance d'applications répétées de QUTENZA (étude STRIDE),
- deux études observationnelles visant à documenter l'usage de QUTENZA en pratique courante : une étude allemande (QUEPP) et une étude française (QAPSA). En l'absence du rapport d'étude et compte tenu des différences de pratiques entre la France et l'Allemagne, les résultats de l'étude QUEPP ne seront pas présentés.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques initiales

► Études comparatives, randomisées, double aveugle dans les DPZ et le VIH¹

Lors de la primo-inscription de QUTENZA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (DNP) chez les adultes non diabétiques, la Commission a analysé les résultats de six études comparatives, randomisées en double-aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un patch de QUTENZA (capsaïcine 8%) seul ou en association à la prise en charge habituelle (antidépresseurs, antiépileptiques, opioïdes chez 50 à 80% des patients en fonction des études) comparé à un patch de capsaïcine à 0,04%, pouvant être assimilé à un placebo :

- 4 études dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ) :
 - 2 études pivot de phase III (C116 et C117)
 - 2 études de phase III supportant les études pivot (C108 et C110)
- 2 études pivot de phase III dans les douleurs neuropathiques liées au VIH (C107 et C119).

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Dans trois de ces six études, la différence statistiquement significative observée en valeur absolue sur le critère de jugement principal « changement du score moyen de la douleur », évalué selon l'échelle NPRS, était faible (de l'ordre de -1,5 à -1,7 par rapport à l'inclusion en fonction des études) et non cliniquement pertinente⁸. Ceci était observé dans deux études pivot concernant les douleurs neuropathiques post-zostériennes et dans une étude pivot concernant les douleurs neuropathiques liées au VIH.

Cette différence n'était pas statistiquement significative dans les deux études supportant les études pivot réalisées dans les douleurs post-zostériennes et dans une étude réalisée dans les douleurs neuropathiques liées au VIH.

L'effet de la capsaïcine à très faible dose était non négligeable (de l'ordre de 1,2 sur le score NPRS) ce qui rendait la différence entre les groupes cliniquement peu pertinente.

⁸ Echelle numérique d'évaluation de la douleur cotée de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable). Une modification au moins de 2 points sur l'échelle NPRS par valeur à la valeur initiale est considérée comme cliniquement pertinente. Farrar JT et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001 Nov;94(2): 149-58.

Tableau 1. Principaux résultats des études réalisées dans les DPZ

Étude	Méthodologie*	Objectif	Critère principal	Résultats				
C116 (N=402)		Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 60 min		Score de la douleur	8% (n=206)	0,04% (n=196)	p	
				Moyenne à l'inclusion	6,0 (0,1)	5,8 (0,1)		
				Changement absolu après ttt	- 1,7 (0,1)	- 1,2 (0,1)	0,0024	
				% de changement	-29,6 (2,0)	-19,9 (2,1)	0,0010	
C117 (N=416)	Etudes randomisées, en double aveugle, contrôlées vs capsaïcine 0,04%	Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 60 min	Changement du score moyen de la douleur mesuré après 8 semaines de traitement (en %)	Score de la douleur	8% (n=212)	0,04% (n=204)	p	
				Moyenne à l'inclusion	5,7 (0,1)	5,8 (0,1)		
				Changement absolu après ttt	- 1,7 (0,1)	- 1,3 (0,1)	0,0344	
				% de changement	- 32,0 (2,1)	-24,4 (2,1)	0,0108	
C108 (N=299)	Durée : 12 semaines	Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 30, 60 ou 90 min	Score évalué toutes les 24h par le patient à l'aide de l'échelle numérique de la douleur NPRS	Score de la douleur	8% (n=222)			0,04% (n=77)
					30 min (n=72)	60 min (n=77)	90 min (n=73)	Résultat global
				Moyenne à l'inclusion	5,8 (0,2)	5,4 (0,2)	5,6 (0,2)	5,3 (0,2)
				Changement absolu après ttt	- 1,4 (0,2)	- 1,3 (0,2)	- 1,4 (0,2)	- 1,0 (0,2)
				% de changement	- 27,7 (3,6)	- 25,6 (3,6)	- 27,8 (3,7)	- 17,3 (3,6)
				p	NS	NS	0,0438	
C110 (N=155)		Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 60 min		Score de la douleur	8% (n=102)	0,04% (n=53)	p	
				Moyenne à l'inclusion	5,4 (0,2)	5,3 (0,2)		
				Changement absolu après ttt	- 1,8 (0,2)	- 1,6 (0,3)	NS	
				% de changement	- 36,5 (3,7)	-29,9 (5,1)	NS	

*Dans l'ensemble des études, 50 à 80% des patients ont reçu des traitements concomitants (opioïdes, anticonvulsivants, antidépresseurs)

La Commission avait estimé que : « L'efficacité dans la douleur post-zostérienne semble réelle bien que limitée. Elle apparaît moins évidente dans les douleurs neuropathiques liées au VIH, une étude (étude C119) ayant montré l'absence d'efficacité peut être du fait d'une très grande variabilité de la physiopathologie des atteintes. Les auteurs d'une méta-analyse⁹ estiment que d'autres études sont nécessaires pour évaluer ce produit.

Une étude versus la prise en charge habituelle (par antidépresseurs ou antiépileptiques) aurait permis de déterminer l'apport de QUTENZA dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques. »

⁹ Derry S. et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

Tableau 2. Principaux résultats des études réalisées dans les douleurs liées au VIH

Étude	Méthodologie*	Objectif	Critère principal	Résultats					
C107 (N=307)	Essais randomisés en double aveugle, contrôlés vs capsaïcine 0,04%	Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 30, 60 ou 90 min	Changement du score moyen de la douleur mesuré après 12 semaines de traitement (en %)	Score de la douleur	8% (n=225)			0,04% (n=82)	
					30 min (n=72)	60 min (n=78)	90 min (n=75)	Résultat global	
					Moyenne à l'inclusion	5,9 (0,2)	5,8 (0,2)	6,1 (0,2)	5,9 (0,2)
					Changement absolu après ttt	- 1,5 (0,2)	- 0,9 (0,2)	- 1,3 (0,2)	- 0,6 (0,2)
					% de changement	- 27,7 (3,6)	- 15,8 (3,4)	- 24,7 (3,5)	- 10,7 (3,4)
p	0,0007	NS	0,0046						
C119 (N=484)	Durée : 12 semaines	Efficacité et tolérance de l'application d'un patch pendant 30 ou 60 min	Score évalué toutes les 24h par le patient à l'aide de l'échelle numérique de la douleur NPRS	Score de la douleur	8% (n=322)		0,04% (n=162)		
					30 min (n=167)	60 min (n=165)	30 min (n=73)	60 min (n=89)	
					Moyenne à l'inclusion	6,0 (0,1)	6,2 (0,1)	5,9 (0,2)	5,9 (0,2)
					Changement absolu après ttt	- 1,6 (0,0)	- 2,0 (0,1)	- 1,1 (0,2)	- 1,8 (0,2)
					% de changement	- 26,1 (2,4)	- 32,8 (2,4)	- 19,1 (3,6)	- 30,1 (3,3)
p	NS	NS							

*Dans l'ensemble des études, 50 à 80% des patients ont reçu des traitements concomitants (opioïdes, anticonvulsivants, antidépresseurs)

Au total, la Commission avait considéré que ces résultats justifiaient un SMR modéré et pas d'ASMR (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, autres que diabétiques, chez les patients en échappement thérapeutique aux traitements disponibles et recommandés.

► Méta-analyse Cochrane¹⁰

Ces six études ont également fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane publiée en 2013. Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des patchs de capsaïcine à 8% dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Dans les quatre études réalisées dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes (n = 1 272), l'amélioration de la douleur ressentie (ou PGIC, pour « *patient global impression of change* ») et la réduction de la douleur ont été supérieures après 12 semaines de traitement avec les patchs de capsaïcine à 8% par rapport à l'équivalent placebo dosé à 0,04% (NNT = 7,0 ; IC95% [4,6 ; 15] pour l'amélioration de la douleur ressentie ; NNT = 11 ; IC95% [6,1 ; 62] pour une réduction de la douleur d'au moins 50% et NNT = 10 ; IC95% [6,3 ; 28] pour une réduction de la douleur d'au moins 30%)¹¹.

Dans les deux études réalisées dans les douleurs liées au VIH (n = 801), une réduction de la douleur d'au moins 30% a été plus fréquente avec les patchs de capsaïcine à 8% par rapport à l'équivalent placebo dosé à 0,04% (NNT = 11 ; IC95% [6,2 ; 47]).

Les auteurs concluent que les patchs de capsaïcine à 8% ont permis d'obtenir un meilleur soulagement des douleurs neuropathiques liées au zona ou au VIH que les patchs à 0,04%. Selon

¹⁰ Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD007393.

¹¹ Les résultats de cette méta-analyse sont exprimés en NNT (pour « *Number Needed to Treat* »), correspondant au nombre de patient qu'il faut traiter pour obtenir un répondeur au produit actif (en tenant compte du placebo). Dans les douleurs neuropathiques, il est généralement admis qu'un traitement dont le NNT est supérieur à 5 n'a pas d'intérêt clinique suffisant. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. 2^{ème} édition. Arnette. 2012.

eux, la proportion de patients ayant tiré bénéfice de cet effet est faible mais une amélioration de la qualité de vie a été observée chez les patients ayant obtenu une forte réduction de la douleur. Les patchs de capsaïcine à 8% sont donc similaires à d'autres thérapeutiques de la douleur chronique. Leurs modalités d'application et les coûts induits suggèrent de réserver leur utilisation après échec des autres traitements disponibles et d'éviter leur utilisation répétée en l'absence de soulagement substantiel et documenté de la douleur. Enfin, même lorsque l'efficacité est établie, certains risques restent non documentés, en particulier concernant l'innervation de l'épiderme ou les applications répétées sur de longues périodes.

8.1.2 Nouvelles données disponibles

▸ Études cliniques

Tableau 3. Présentation de l'étude ELEVATE (QTZ-EC-004)

Référence	Etude ELEVATE (QTZ-EC-004)
Type d'étude	Etude randomisée, ouverte, comparative versus prégabaline
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> • 92 centres dans 22 pays dont 7 en France • Février 2006 à janvier 2010
Objectif	Comparer l'efficacité de QUTENZA et de la prégabaline chez les patients atteints de DNP
METHODE	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> • Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Âge compris entre 18 et 80 ans - Score moyen de douleur ≥ 4 selon l'échelle NPRS pendant au moins 4 jours consécutifs - DNP localisée de type : <ul style="list-style-type: none"> • DPZ persistante depuis au moins 6 mois après assèchement des vésicules • DNP post-chirurgicale ou post-traumatique persistant depuis au moins 3 mois • Polyneuropathie périphérique douloureuse non diabétique persistant depuis au moins 3 mois (polyneuropathie idiopathique à petites fibres, neuropathie induite par la chimiothérapie, autre polyneuropathie périphérique). - Absence de traitement antérieur par capsaïcine 8% et absence de traitement antérieur adéquat (selon l'investigateur) par prégabaline et gabapentine. • Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Autre DNP - Score moyen de douleur = 10 selon l'échelle NPRS pendant au moins 4 jours consécutifs - Hypertension non contrôlée ou antécédents récents d'événements cardiovasculaires - Modification du traitement de fond de la douleur moins de 4 semaines avant l'inclusion - Traitement opioïde ≥ 200 mg/jour de morphine ou équivalent - Traitement topique de la douleur moins de 7 jours avant l'inclusion.
Groupes de traitements	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • QUTENZA (patch) : 1 seule application de 1 à 4 patch(s) pendant 60 minutes sur la zone douloureuse (excepté le pied sur lequel la durée d'application était de 30 minutes). • Prégabaline (voie orale) : 150 à 600mg/jour en 2 ou 3 prises à discrétion de l'investigateur (augmentation progressive par tranche de 75mg/jour tous les 3 à 4 jours).
Critère de jugement principal	Proportion de patients répondeurs à 30% (diminution $\geq 30\%$ de la « douleur moyenne des dernières 24 heures » mesurée avec le score NPRS entre l'inclusion et la 8 ^{ème} semaine ou la visite de fin d'étude).

Critères de jugement secondaires	Principaux critères secondaires de jugement : <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients répondeurs à 50% • Evolution du score NPRS de la douleur • Amélioration de la douleur ressentie (ou PGIC pour « <i>patient global impression of change</i> ») • Qualité de vie (questionnaire EQ-5D-5L¹²).
Nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 263 patients dans chaque groupe de traitement afin de rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle QUTENZA serait inférieur à la prégabaline avec un risque unilatéral de 0,025 et une puissance de 84%. Compte tenu des sorties d'étude attendues, il était prévu d'inclure approximativement 600 patients pour obtenir 526 patients évaluable.
Plan d'analyse statistique	L'analyse principale a été réalisée sur les populations per protocole (PP) et en intention de traiter modifiée (FAS), incluant les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. QUTENZA était considéré comme non-inférieur à la prégabaline si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était supérieure à -8,5% (soit 0,693 pour les odds-ratio). Il était prévu de tester la supériorité si la non infériorité était atteinte.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	<p>Un total de 568 patients a été randomisé : 286 dans le groupe QUTENZA et 282 dans le groupe prégabaline</p> <pre> graph TD A[Présélectionnés (n=629)] --> B[Randomisés (n=568)] A --> C[Non sélectionnés (n=61)] B --> D[QUTENZA (n=286)] B --> E[Prégabaline (n=282)] D -- n=4 --> F[Randomisés mais non traités (n=9)] E -- n=5 --> F D --> G[Full analysis set et Safety set (n=286)] E --> H[Full analysis set et Safety set (n=277)] G -- n=6 --> I[Sorties d'étude (n=47): • EI (n=24) • Retrait de consentement (n=18) • Absence d'efficacité (n=5)] H -- n=41 --> I G --> J[Etude complétée (n=276)] H --> K[Etude complétée (n=236)] </pre>
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes, avec une ancienneté moyenne de la douleur de 2,6 (±4,3) ans dans le groupe QUTENZA et 2,1 (±2,9) ans dans le groupe prégabaline, des DNP majoritairement post-chirurgicales ou post-traumatiques (52% pour QUTENZA et 50% pour prégabaline) et des traitements antalgiques concomitants pour 21% des patients du groupe QUTENZA et 24% des patients du groupe prégabaline.

¹² Ce questionnaire, non spécifique d'une pathologie, mesure l'utilité (préférences des patients) associée à un état de santé et non l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (état global du patient).

Critère de jugement principal	Proportion de patients répondeurs ≥ 30%	Analyse PP		Analyse FAS	
		QTZ N = 254	PGB N = 252	QTZ N = 282	PGB N = 277
	Répondeurs ≥ 30% n (%)	147 (57,9)	145 (57,5)	157 (55,7)	151 (54,5)
	Différence QTZ - PGB (%) IC 95%*	0,3 [-8,3% ; 8,9%]		1,2 [-7,1% ; 9,4%]	
Odds ratio (OR) IC 95%	1,032 [0,701 ; 1,518]		1,034 [0,715 ; 1,496]		
p du test de supériorité**			0,88		

QTZ=QUTENZA ; PGB=prégabaline ; IC=intervalle de confiance
* Non infériorité démontrée si la borne inférieure de l'IC95% > -8,5%
** Test de supériorité prévu si la non infériorité était atteinte

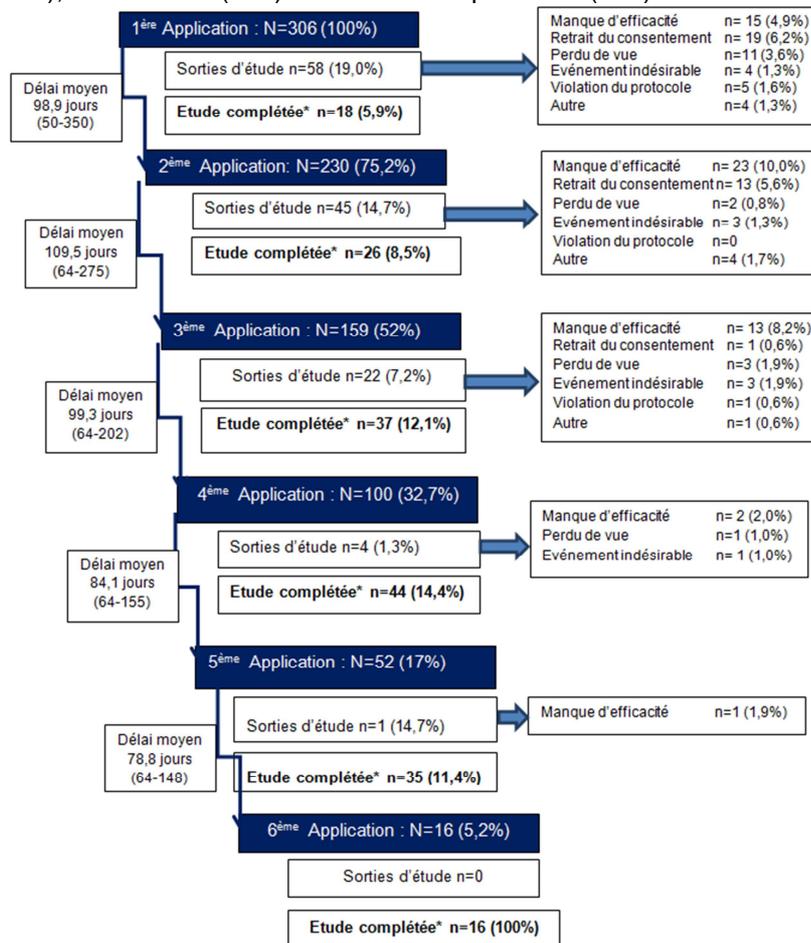
Critères de jugement secondaires	Critères de jugements secondaires évalués à 8 semaines	Analyse FAS	
		QTZ N = 282	PGB N = 277
	Répondeurs ≥ 50%, n (%)	114 (40,4)	106 (38,3)
	Différence QTZ - PGB (%) IC 95%*	2,2 [-5,9% ; 10,3%]	
Score NPRS, moyenne à l'inclusion	6,5 ± 1,2	6,7 ± 1,2	
Changement absolu à 8 sem	-2,7 ± 2,5	-2,8 ± 2,2	
% de changement	-38,9	-36,2	
PGIC amélioré, n (%)	211 (75,9)	200 (76,0)	

Tableau 4. Présentation de l'étude STRIDE

Référence	Etude STRIDE
Type d'étude	Etude ouverte, non comparative, demandée dans le cadre du PGR
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> 63 centres en Europe dont 6 en France Octobre 2010 à septembre 2013
Objectif	Evaluer la tolérance de l'administration répétée de QUTENZA chez des patients non diabétiques souffrant de DNP
METHODE	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> Âge compris entre 18 et 90 ans Score moyen de douleur ≥ 4 selon la question 5 du BPI (« <i>Brief Pain Inventory</i> ») DNP consécutives au zona, au VIH, à une chirurgie ou à un traumatisme, DNP idiopathique à petites fibres ou tout autre DNP dûment documentée. Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> Hypertension non contrôlée ou antécédents récents d'événements cardiovasculaires Modification du traitement de fond de la douleur moins de 4 semaines avant l'inclusion Traitement opioïde > 80 mg/jour de morphine ou équivalent Traitement topique de la douleur moins de 7 jours avant la 1^{ère} visite.
Traitement	QUTENZA (patch) : application de 1 à 4 patch(s) pendant 60 minutes sur la zone douloureuse (excepté le pied sur lequel la durée d'application était de 30 minutes), après application préalable d'un anesthésique local. L'application pouvait être renouvelée toutes les 9 semaines sur une période de 52 semaines.
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> Critère principal : tolérance (événements indésirables, arrêts prématuré pour cause d'évènements indésirables et modification de la perception). Critères secondaires : efficacité (dont PGIC).

RESULTATS

Un total de 306 patients a été inclus dont 130 (42%) sortis prématurément de l'étude pour manque d'efficacité (n=54), demande du patient (n=33), perdus de vue (n=17), évènement indésirable (n=11), autre raison (n=9) ou violation du protocole (n=6).



* Absence d'application supplémentaire de QUTENZA

La durée maximale de suivi a été de 65 semaines.

Nombre de sujets analysés

Caractéristiques des patients

Environ un tiers des patients souffrait de DNP consécutive au zona (35%) ou à une chirurgie / traumatisme (32%). Les autres souffraient de DNP associées au VIH (25%) ou à une cause non précisée (7%). L'ancienneté moyenne du diagnostic de la DNP était de 5,1 ± 5,5 ans et la majorité des DNP (88%) était associée à un score BPI de la douleur ≥ 5.

Critères de jugement

- **Tolérance** : cf paragraphe 8.2 du présent avis.
- **Efficacité** :

PGIC amélioré	n/N, (%)
4 semaines après la 1 ^{ère} application	152/249 (61)
4 semaines après la 2 ^{ème} application	115/155 (74)
4 semaines après la 3 ^{ème} application	82/114 (72)
4 semaines après la 4 ^{ème} application	61/77 (79)
4 semaines après la 5 ^{ème} application	33/41 (81)
4 semaines après la 6 ^{ème} application	9/12 (75)
4 semaines après la dernière application	133/225 (59)

► Études observationnelles

Tableau 5. Présentation de l'étude QAPSA

Référence	Etude QAPSA
Type d'étude	Etude observationnelle descriptive demandée par la commission de la Transparence
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> Hôpitaux français publics ou privés ayant déjà commandé QUTENZA Novembre 2012 à juillet 2013
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> Décrire les caractéristiques de la population recevant QUTENZA (situations cliniques, traitements antérieurs, ...) Décrire les conditions de prise en charge des patients (spécialité et lieu d'exercice des prescripteurs, lieux de délivrance, lieux et modalités d'application du patch) Evaluer les effets à long terme d'applications répétées de capsaïcine en termes de retentissement sur la perception de la douleur, de la qualité de vie Déterminer son impact sur la consommation des traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, opioïdes, ...)
METHODE	
Critères de sélection	Etaient inclus, sur décision du médecin, tous les patients traités par QUTENZA (1 ^{ère} application ou non) ne participant à aucune étude clinique.
Traitement	<p>QUTENZA (patch) : application (répétée ou non) possible pendant 12 mois avec un suivi de 6 mois après la dernière application.</p> <p>Tous les traitements jugés nécessaires par le médecin étaient autorisés.</p>
Critères étudiés	<ul style="list-style-type: none"> Caractéristiques de la population : caractéristiques démographiques, antécédents médicaux, étiologie des DNP Conditions de prise en charge : spécialité et lieu d'exercice des prescripteurs, lieux de délivrance, lieux et modalités de l'application du patch Effets à long terme d'applications répétées : retentissement sur la perception de la douleur (répondeurs $\geq 30\%$ avec le score NPRS, PGIC amélioré) et qualité de vie (questionnaire EQ5D¹³ et échelle HAD¹⁴) Impact sur la consommation des traitements médicamenteux des DNP Tolérance (Evénements indésirables)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Parmi les 100 centres français ayant déjà commandé QUTENZA, 50 centres ont accepté de participer et ont inclus 688 patients. Parmi eux, 684 ont été traités par QUTENZA (481 naïfs et 203 prétraités par QUTENZA) dont 191 (28%) sortis prématurément de l'étude (perdus de vue ou décès sans précision supplémentaire).

¹³ Ce questionnaire, non spécifique d'une pathologie, mesure l'utilité (préférences des patients) associée à un état de santé et non l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (état global du patient).

¹⁴ Echelle (« *Hospital Anxiety and Depression Scale* ») évaluant l'anxiété et la dépression

Caractéristiques des patients traités	Population d'analyse, N = 684		
	Age, moyenne (écart-type)	53 ± 15	
	Femme, n (%)	410 (60)	
	Traitement antérieur avec QUTENZA, n (%)	Naïfs	481 (70)
		Prétraités	203 (30)
	Ancienneté de la DNP, moyenne ± écart-type (en années)	4,5 ± 5,0	
	Score NPRS, moyenne ± écart-type	6,2 ± 1,7	
	Étiologie de la DNP, n (%)	Post-chirurgicales / post-traumatiques	522 (76)
		DPZ	62 (9)
		Polyneuropathies	55 (8)
		Autres DNP	45 (7)
Traitement antidouleur antérieur, n (%)	657 (96)		
Traitement antidouleur concomitant, n (%)	547 (80)		
Comorbidités, n (%)	Hypertension	119 (17)	
	Maladie coronarienne	27 (4)	
	Diabète	47 (7)	
	Immunodépression (VIH ou autre)	5 (1)	

Conditions de prise en charge	Prescription par un médecin spécialiste de la douleur (N = 684), n (%)	668 (98)	
	Application (N = non précisé), n (%)	Structure douleur	- (52)
		HDJ partagé avec une structure douleur	- (36)
		Autre service de l'hôpital	- (11)
	1 ^{ère} application (N = 684)	Nombre de patch, moyenne ± écart-type	1,2 ± 06,6
		Durée d'application corps, moyenne ± écart-type (en minutes)	58,2 ± 8,7
		Durée d'application pieds, moyenne ± écart-type (en minutes)	39,4 ± 13,1
		Anesthésique topique avant l'application, (%)	74
		Antalgique avant/pendant ou après, (%)	68
		Pose en l'absence de médecin, (%)	39
Surveillance de la PA, (%)		82	

Parmi les patients n'ayant pas eu de surveillance de la pression artérielle durant la 1^{ère} application, 12% souffraient d'hypertension artérielle et 5% de maladie coronarienne. Au fil des applications, le nombre moyen de patch utilisé, la durée d'application et le recours aux antalgiques sont restés relativement constants, alors que l'utilisation des anesthésiques topiques avant l'application a diminué.

Effets à long terme	Avant le début de l'étude, 70% des patients n'avaient jamais été traités par QUTENZA, 17% avaient déjà reçu une application, 9% deux applications, 3% trois applications et 1% quatre applications. Durant l'étude, les patients ont reçu une à cinq applications : 47% ont reçu une application, 25% deux applications, 14% trois applications, 7% quatre applications et 8% cinq applications. Le délai médian entre deux applications a été de : 4,5 mois [4,1 ; 5,2] entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} application, de 4,4 mois [4,1 ; 5,1] entre la 2 ^{ème} et la 3 ^{ème} application, de 3,9 mois [3,5 ; 5,3] entre la 3 ^{ème} et la 4 ^{ème} application et de 4,1 mois [3,5 ; NE] entre la 4 ^{ème} et la 5 ^{ème} application. Le délai moyen entre la dernière application et la dernière visite d'évaluation a été de 6,1 (± 1,7) mois.		
	Population d'analyse, N = 330	Non répondeurs, n (%)	Répondeurs ≥ 30%, n (%)
	PGIC amélioré, n (%)	119 (36)	72 (22)
PGIC inchangé ou aggravé, n (%)	125 (38)	14 (4)	

Impact sur la consommation des autres traitements	Population d'analyse, N = 492	
	Traitement antalgique concomitant, n (%)	
	Suppression d'au moins un traitement / diminution de la dose	140 (29)
	Inchangé	212 (43)
	Addition d'au moins un traitement / augmentation de la dose	72 (15)
Autres changements (fluctuations de dose et/ou de traitement)	68 (14)	

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques comparatives

D'après le RCP, sur 1 826 patients traités par QUTENZA dans des essais randomisés et contrôlés, 1 089 (60%) ont signalé des effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant liés au médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une sensation de brûlure, une douleur, un érythème et un prurit, locaux et transitoires au niveau du site d'application. Les effets indésirables ont été transitoires, ils ont disparu spontanément et ont été généralement d'intensité légère à modérée.

Dans tous les essais contrôlés, le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison d'effets indésirables a été de 2,0% chez les patients traités par QUTENZA et de 0,9% chez les patients traités dans le groupe témoin.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$) avec QUTENZA dans le cadre des essais cliniques menés chez des patients souffrant de DPZ, de neuropathie associée au VIH et de neuropathie diabétique douloureuse sont : douleur au site d'application ($\geq 1/10$), érythème au site d'application ($\geq 1/10$), sensation de brûlure, douleurs des extrémités, prurit au site d'application, papules au site d'application, vésicules au site d'application, œdème au site d'application, gonflement au site d'application, sécheresse au site d'application.

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP :

- Altération de la fonction sensorielle : des altérations de la fonction sensorielle ont été rapportées suite à l'administration de QUTENZA. Ces altérations sont généralement mineures et temporaires (incluant stimuli thermiques et mécaniques), cependant, un cas d'hypoesthésie persistante a également été rapporté dans les études cliniques des neuropathies diabétiques douloureuses. Pour ce cas, un lien avec QUTENZA ne peut être exclu. La prudence est recommandée chez les patients dont la sensibilité est réduite au niveau des pieds et chez ceux présentant un risque accru de modifications de la fonction sensorielle. Tous les patients présentant des déficits sensoriels pré-existants doivent être évalués sur le plan clinique en vue de détecter une perte sensorielle avant chaque application de QUTENZA. Si une perte sensorielle est détectée ou s'aggrave, le traitement par QUTENZA doit être reconsidéré.
- Réactions au site d'application : les réactions locales et transitoires au niveau du site d'application, tels que sensation de brûlure, douleur, érythème et prurit sont fréquentes voire très fréquentes. De plus, des cas de brûlures, y compris des brûlures au second degré, ont été rapportés chez des patients traités avec des patchs de capsaïcine. Chez les patients présentant une douleur intense, le patch doit être retiré et la peau examinée pour s'assurer de l'absence de brûlure chimique.
- Augmentation de la pression artérielle : l'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle (en moyenne $< 8,0$ mmHg) pendant et juste après l'application de QUTENZA. La pression artérielle doit être surveillée pendant la procédure de traitement. Pour les patients souffrant d'une hypertension artérielle instable ou mal contrôlée ou ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire, le risque d'événements indésirables cardiovasculaires dus au stress potentiel de la procédure doit être pris en considération avant de commencer le traitement par QUTENZA.

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) associé à l'AMM de QUTENZA sont : les réactions au site d'application, les expositions accidentelles, l'hypertension artérielle transitoire, l'absence de réponse aux analgésiques oraux utilisés pour soulager la douleur induite chez les patients prenant de fortes doses d'opiacés, l'altération de la fonction sensorielle après applications répétées, le manque d'efficacité. En 2013, les risques d'exposition professionnelle et d'utilisation hors-AMM ont également été intégrés aux risques identifiés ou potentiels du PGR.

Les modalités d'application complexes et spécifiques à QUTENZA ont également conduit l'EMA à solliciter la mise en place d'un programme de formation à destination des professionnels de santé dans le cadre du PGR.

8.2.2 Données issues des études post-AMM

▸ Etude ELEVATE

Les patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) ont été plus nombreux dans le groupe QUTENZA (75% versus 64% dans le groupe prégabaline). La majorité des EI étaient de sévérité légère à modérée et répartis de façon comparable dans les deux groupes de traitement. Les EI les plus fréquents dans le groupe QUTENZA par rapport au groupe prégabaline ont été : douleur au site d'application (24% vs 0%), érythème (21% vs 0%), érythème au site d'application (9% vs 0%), sensation de brûlure (16% vs 0%) et douleur (5% vs 1%). A l'inverse, les EI les plus fréquents dans le groupe prégabaline par rapport au groupe QUTENZA ont été : étourdissement (18% versus 0%), somnolence (16% vs 0%), nausées (11% vs 0%) et céphalée (9% vs 1%).

Parmi les EI considérés comme liés au traitement, 2 EI graves ont été rapportés dans chaque groupe dont une brûlure du second degré au site d'application dans le groupe QUTENZA. Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont tous été rapportés dans le groupe prégabaline et ont concerné 24 patients.

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Tableau 6. Principaux résultats de tolérance de l'étude ELEVATE

	QUTENZA N=282		Prégabaline N=277	
	Patients N (%)	EI N	Patients N (%)	EI N
Total	210 (74,5)	667	177 (63,9)	890
EI reliés*	173 (61,3)	309	151 (54,5)	577
EI graves	10 (3,5)	11	7 (2,5)	8
EI graves reliés*	2 (0,7)	2	2 (0,7)	2
EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement	0 (0)	0	24 (8,7)	57
EI reliés* conduisant à l'arrêt définitif du traitement	0 (0)	0	23 (8,3)	47

* Relation possible ou probable

▸ Etude STRIDE

Au total 1 244 EI ont été signalés chez 252 (82%) des 306 patients inclus dont 766 considérés comme liés au traitement survenus chez 207 (68%) patients. Les EI les plus fréquents ont été les réactions au site d'application (douleur, érythème...) avec 670 EI rapportés chez 185 (61%) patients. Ces réactions étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Parmi les EI considérés comme liés au traitement, 5 EI ont conduit à arrêter le traitement. Trois décès sont survenus au cours de l'étude (suite à une hémorragie cérébrale, une pneumonie et un carcinome épidermoïde).

Tableau 7. Principaux résultats de tolérance de l'étude STRIDE

	Patients, N (%)	EI, N
Total	252 (82)	1 244
EI reliés*	207 (68)	766
Décès	3 (1)	3
EI graves	37 (12)	72
EI graves reliés*	0	0
EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement	11 (4)	13
EI reliés* conduisant à l'arrêt définitif du traitement	3 (1)	5
Réactions au site d'application	185 (61)	670

* Relation possible ou probable

Une diminution de la surface moyenne de la zone douloureuse a été observée entre la 1^{ère} application ($365,0 \pm 313,9 \text{ cm}^2$) et la 5^{ème} application ($276,6 \pm 260,2 \text{ cm}^2$). De même, une diminution de la surface moyenne de la zone d'allodynie a été observée entre la 1^{ère} application ($241,9 \pm 259,1 \text{ cm}^2$) et la 5^{ème} application ($208 \pm 248,5 \text{ cm}^2$).

Concernant la perception, les résultats des tests de sensibilité au pinceau, à la vibration, à la piqûre, à la chaleur et au froid sont difficilement interprétables compte tenu du contexte de DNP et des difficultés à interpréter une augmentation ou une diminution de la sensibilité dans ce contexte.

► Etude QAPSA

Au moins un EI a été signalé pour 137 des 684 patients traités (20%). Les principaux EI rapportés et considérés comme liés au patch ont été : douleur au site d'application (6%), érythème au site d'application (6%) et inefficacité (5%). Le patch a dû être retiré prématurément pour cause de douleur induite chez 25 patients (4%) et une douleur induite a été rapportée chez 96 patients (14%).

8.2.3 Autres données de pharmacovigilance

Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvre la période du 16 mai 2014 au 15 mai 2014. L'analyse de ce rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

08.3 Données d'utilisation

► Données de vente

D'après les données de vente du laboratoire disponibles fin décembre 2014, plus de 31 000 patches de QUTENZA avaient été vendus depuis son lancement en juin 2011, dont 16 046 patches sur l'année 2014. Selon leurs estimations, environ 5 000 patients par an seraient actuellement traités par QUTENZA en France.

► Etude QAPSA

Les résultats de l'étude observationnelle QAPSA dont l'objectif était de documenter l'usage de QUTENZA en pratique courante en France sont présentés au paragraphe 8.1.2 du présent avis. Globalement, la recommandation d'utilisation uniquement par les structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur a été respectée et aucun mésusage notable n'a été mis en évidence.

08.4 Résumé & discussion

QUTENZA est un patch cutané à base de capsaïcine, principe actif extrait du piment rouge qui entraîne une désensibilisation des nocicepteurs cutanés par l'intermédiaire des récepteurs TRPV1.

Les études cliniques contrôlées versus un équivalent placebo (patch de capsaïcine à 0,04%) ont montré une efficacité limitée de QUTENZA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (DNP) chez les adultes non diabétiques avec des NNT¹⁵ de l'ordre de 7 à 11 selon le critère de jugement (PGIC ou réduction de la douleur d'au moins 30%) et l'étiologie (DPZ ou douleur liée au VIH).

Les nouvelles données d'efficacité disponibles reposent sur des études ouvertes qui tendent à confirmer cette efficacité partielle (en termes de patients et d'étiologies notamment).

L'étude ELEVATE a montré la non infériorité de QUTENZA par rapport à la prégabaline sur la diminution de la « douleur moyenne des dernières 24 heures » mesurée avec le score NPRS après 8 semaines de traitement. Ce résultat doit cependant être considéré au regard de la faiblesse méthodologique de cette étude (surestimation de l'effet lié à la conduite en ouvert) et à l'absence de bénéfice observé en terme de tolérance (patients ayant rapporté un événement indésirable plus nombreux dans le groupe QUTENZA) sachant que la pertinence de cette comparaison (traitement local ponctuel vs traitement *per os* régulier) peut être discutée.

L'étude STRIDE (visant à documenter la tolérance de l'administration répétée de QUTENZA), suggère que l'amélioration de la douleur ressentie n'augmente pas avec la répétition des poses, justifiant la réévaluation régulière de la pertinence du traitement.

Dans l'étude descriptive QAPSA (visant à documenter l'utilisation de QUTENZA en France), même si près de 40% des premières poses ont été réalisées en l'absence de médecins et que certaines n'ont pas été accompagnées d'une surveillance de la pression artérielle, les recommandations d'utilisation de QUTENZA ont été globalement respectées. En pratique courante, QUTENZA n'a pas permis de diminuer le recours aux autres traitements antalgiques utilisés pour soulager la douleur neuropathique dans plus de 70% des cas.

Le profil de tolérance et notamment la fréquence importante des réactions au site d'application a également été confirmé par les nouvelles données cliniques. En pratique courante (étude QAPSA), une douleur induite a été rapportée chez 14% des patients et a conduit au retrait prématuré du patch chez 4% des patients. Le doute relatif à l'atteinte potentielle de la fonction sensorielle suite à une utilisation répétée de QUTENZA n'a pu être levé par les études STRIDE et QAPSA en raison notamment des difficultés d'interprétation des tests utilisés dans un contexte de DNP.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de QUTENZA sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de QUTENZA sur l'organisation des soins.

¹⁵ NNT (pour « *Number Needed to Treat* »), correspondant au nombre de patient qu'il faut traiter pour obtenir un répondeur au produit actif (en tenant compte du placebo). Dans les douleurs neuropathiques, il est généralement admis qu'un traitement dont le NNT est supérieur à 5 n'a pas d'intérêt clinique suffisant. Bouhassira D. Attal N. Douleurs neuropathiques. 2^{ème} édition. Arnette. 2012.

Les traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques reposent de manière consensuelle (grade A) sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine), d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine) ou d'antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) dont le profil de tolérance peut en limiter la prescription. Leur efficacité démontrée est modérée, en raison de l'effet placebo mais aussi de la difficulté à déterminer des facteurs prédictifs de la réponse sur la base des données disponibles. L'efficacité des opioïdes forts (morphine orale) et du tramadol¹⁶ est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne. La prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique persistante d'intensité élevée après échec des traitements de 1^{ère} intention utilisés en monothérapie et le cas échéant en association (accord professionnel). Cette prescription doit s'entourer des précautions d'emploi usuelles des opiacés au long cours.

Les emplâtres de lidocaïne sont une option de 1^{ère} intention dans le traitement des douleurs post-zostériennes, lorsque les lésions sont localisées, et en particulier chez le sujet âgé ayant une allodynie et chez qui les traitements systémiques sont contre-indiqués ou déconseillés.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient nécessite une évaluation régulière et des adaptations de la stratégie thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie sous-jacente.

Le traitement des douleurs chroniques doit souvent comporter une prise en charge non pharmacologique, fondée sur l'utilisation de traitements physiques et/ou psychothérapeutiques.

Place de QUTENZA dans la stratégie thérapeutique :

Au vu des données cliniques disponibles (efficacité limitée observée dans des études de faible niveau de preuve, fréquence des réactions au site d'application), de la procédure d'application spécifique (surveillance du patient et précautions du personnel soignant) et des doutes relatifs à son utilisation à long terme (maintien de l'efficacité et absence d'altération de la perception non établis) QUTENZA est un traitement de 2^{ème} intention et plus, en association à d'autres antalgiques, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées, évaluables et délimitées, chez les adultes non diabétiques. Son utilisation doit être réévaluée régulièrement.

Pour l'ensemble de ces raisons, la prescription de QUTENZA doit être réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur.

¹⁶ Le tramadol est recommandé en 1^{ère} intention lorsqu'une forte composante nociceptive est associée aux douleurs neuropathiques

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs neuropathiques périphériques peuvent survenir dans de multiples situations cliniques (suites d'un zona, herpès, VIH, cancer, suites d'intervention chirurgicale, de traumatisme ou de chimiothérapies cytotoxiques...) et évoluer vers la chronicité.

Elles peuvent être spontanées et associer la survenue d'accès paroxystiques (à type de décharge électriques) à un fond douloureux permanent (à type de sensations de brûlures) mais également être provoquées. Des troubles sensitifs peuvent leur être associés. Ces douleurs peuvent avoir un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

► La spécialité QUTENZA a pour objectif le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques périphériques.

► Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de QUTENZA est modeste dans les douleurs neuropathiques périphériques, autres que diabétiques.

► Les alternatives médicamenteuses existantes sont peu nombreuses et d'une efficacité modérée (besoin médical non couvert).

► La spécialité QUTENZA doit être réservée au traitement de 2^{ème} intention et plus des douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques localisées, évaluables et délimitées, après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : QUTENZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte non diabétique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUTENZA reste modéré uniquement dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques, en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Le service médical rendu par QUTENZA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité limitée observée dans des études de faible niveau de preuve,
- la fréquence des réactions, douloureuses en particulier, au site d'application,
- les contraintes d'application (surveillance du patient et précautions du personnel soignant),
- les doutes relatifs à son utilisation à long terme (maintien de l'efficacité et absence d'altération de la perception non établis),

la Commission considère que QUTENZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Autres demandes**

La commission de la Transparence souhaite que la prescription de QUTENZA soit réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur.

La Commission souhaite recevoir les données qui ont donné lieu à une AMM chez les patients diabétiques.