



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

15 décembre 2010

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 octobre 2010
a fait l'objet d'une audition le 15 décembre 2011

QUTENZA 179 mg, patch cutané

B/1 (CIP: 576 838-4)

B/2 (CIP: 576 839-0)

Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS

capsaïcine

Code ATC : N01BX04

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 15 mai 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

capsaïcine

1.2. Indication

« QUTENZA est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur ».

1.3. Posologie (cf. RCP)

« QUTENZA doit être appliqué sur les régions cutanées les plus douloureuses (en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum). La région 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 névralgie post-herpétique ou NPH). Les traitements par QUTENZA peuvent être répétés tous les 90 jours, si la persistance ou le retour de la douleur le justifie.

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

Il faut porter des gants nitrile lors de chaque manipulation de QUTENZA et nettoyage des régions traitées. NE PAS utiliser des gants latex, car ils n'assurent pas une protection suffisante.

Les patchs ne doivent pas être placés près des yeux et des membranes muqueuses.

Éviter le contact direct avec QUTENZA, de la gaze utilisée ou du gel nettoyant utilisé.

Si nécessaire, les poils couvrant la région à traiter doivent être coupés ras, pour favoriser l'adhérence du patch (ne pas les raser). Les régions à traiter doivent être lavées doucement avec de l'eau et du savon. Une fois les poils coupés et la peau lavée, celle-ci doit être soigneusement séchée.

La région d'application doit être prétraitée par un anesthésique topique avant l'application de QUTENZA pour réduire la douleur liée à la procédure. L'anesthésique topique doit être appliqué de façon à couvrir la totalité de la région à traiter par QUTENZA et à la dépasser de 1 à 2 cm. L'anesthésique topique doit être utilisé en respectant les indications d'utilisation du produit. Dans les essais cliniques, les patients ont été prétraités par la lidocaïne topique à 4% pendant 60 minutes.

QUTENZA est un patch à usage unique et peut être coupé aux dimensions et à la forme de la région à traiter. Il faut couper QUTENZA avant de retirer le film de protection. Ce dernier NE doit être enlevé QUE juste avant l'application. Le film de protection est coupé en diagonale pour pouvoir être retiré facilement. Une partie du film de protection doit être décollée et pliée et la face adhésive du patch imprimé placée sur la région à traiter. Le patch doit être maintenu en place. Le film de protection est ensuite décollé par en dessous lentement et avec précaution d'une main, pendant que le patch est simultanément lissé sur la peau de l'autre main.

Pour s'assurer que QUTENZA reste en contact avec la région 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 région traitée et laissé en place pendant au moins une minute. Il doit ensuite être essuyé avec une gaze sèche, pour éliminer toute trace de capsaïcine de la peau. Une fois le gel nettoyant essuyé, la région traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon.

La douleur aiguë pendant et après la procédure doit être traitée par des méthodes de refroidissement local (par exemple par application d'une compresse froide) et des analgésiques par voie orale (p. ex., opioïdes à action rapide).

Patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

L'utilisation de QUTENZA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

1.4. Principales mises en garde et précautions d'emploi (cf. RCP)

« L'exposition de la peau à la capsaïcine entraîne une sensation de brûlure et un érythème transitoires.

L'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle (en moyenne < 8,0 mm Hg) pendant et juste après le traitement par QUTENZA. La pression artérielle doit être surveillée pendant la procédure de traitement. Les patients ressentant une augmentation de la douleur doivent recevoir un traitement d'appoint, tel qu'un refroidissement local ou des analgésiques par voie orale (c'est-à-dire des opioïdes à action rapide). Pour les patients souffrant d'une hypertension instable ou mal contrôlée ou ayant un antécédent récent d'événements cardiovasculaires, le risque de réactions cardiovasculaires indésirables dues au stress potentiel de la procédure doit être pris en considération avant de commencer le traitement par QUTENZA.

Les patients prenant de fortes doses d'opioïdes peuvent ne pas répondre à des analgésiques opioïdes par voie orale lorsqu'ils sont utilisés pour la douleur aiguë pendant et après la procédure de traitement. Il convient d'examiner minutieusement les antécédents du patient avant de commencer le traitement et de mettre en place une autre stratégie de réduction de la douleur avant de traiter par QUTENZA les patients chez lesquels une haute tolérance aux opioïdes est suspectée. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N : Système nerveux
N01 : Anesthésiques
N01B : Anesthésiques locaux
N01BX : Autres anesthésiques locaux
N01BX04 : capsaïcine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Spécialités indiquées dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte :

Antidépresseurs tricycliques :

- amitriptyline : LAROXYL
- clomipramine : ANAFRANIL
- imipramine : TOFRANIL
-

Antiépileptiques :

- gabapentine : NEURONTIN
- prégabaline : LYRICA
- carbamazépine : TEGRETOL¹

- Spécialité indiquée uniquement dans le traitement des douleurs neuropathiques périphérique post-zostériennes :

Anesthésique local (emplâtre):

- lidocaïne : VERSATIS 5%

- Spécialités indiquées dans le traitement des algies rebelles chez l'adulte, dont les opioïdes

¹ La carbamazépine n'est pas recommandée car son efficacité n'a été suggérée que par des études anciennes

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé à l'appui de sa demande 12 études de phase II et III :

- 4 études non comparatives (C106, C109, C111 et C118)
- 8 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%, dont :
 - 5 études dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes :
 - 2 études pivot de phase III (C116 et C117)
 - 2 études de phase III supportant les études pivot (C108 et C110)
 - 1 étude de phase II n'ayant inclus que 28 patients (C102)
 - 3 études dans les douleurs neuropathiques liées au VIH :
 - 2 études pivot de phase III (C107 et C119)
 - 1 étude de phase III supportant les études pivot interrompue pour des problèmes de réalisation d'étude (C112).

3.1. Résultats d'efficacité des études comparatives

Dans trois des six études (retenues et résumées en annexe), contrôlées, randomisées en double aveugle, comparant la capsaïcine à 8% à la capsaïcine à faible dose (0,04%) pouvant être assimilée à un placebo, 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, est faible (de l'ordre de -1,5 à -1,7 par rapport à l'inclusion en fonction des études) et non cliniquement pertinente². Ceci a été 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'a pas été 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 a été non négligeable (de l'ordre de 1,2 sur le score NPRS) ce qui rend la différence entre les groupes cliniquement peu pertinente.

Devant les résultats des études (résultats significatifs dans certaines études mais pas dans d'autres pour les mêmes modèles thérapeutiques évalués), l'EMA a demandé à la firme de réaliser une analyse post-hoc des résultats de l'ensemble des études et c'est sur la base des résultats de cette analyse regroupée des résultats à 60 min pour les douleurs neuropathiques post-zostériennes et à 30 min pour les douleurs neuropathiques liées au VIH que l'AMM a été octroyée³.

² 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

cf CHMP Assessment report for Qutenza. EPAR p.35

³ cf CHMP Assessment report for Qutenza. EPAR p.29

3.2. Données de tolérance (cf. RCP)

« Sur 1 327 patients traités par QUTENZA dans des essais randomisés et contrôlés, 883 (67 %) ont signalé des réactions indésirables considérées par l'investigateur comme étant liées au médicament.

Les réactions indésirables les plus couramment mentionnées ont été une brûlure, une douleur, un érythème et un prurit transitoires au niveau du site d'application.

Les réactions indésirables ont été passagères, disparaissant spontanément et en général d'intensité légère à modérée.

Dans toutes les études contrôlées, le taux de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison de réactions indésirables était de 0,8% chez les patients traités par QUTENZA et de 0,6% chez les patients traités par le produit de contrôle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- très fréquents (fréquence $\geq 1/10$) : douleur au site d'application, érythème au site d'application
- fréquents (fréquence $\geq 1/100$ et $< 1/10$) : 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.

Aucune réduction de la fonction neurologique liée au traitement, telle qu'évaluée par des tests quantitatifs de la sensibilité (QST, *Quantitative Sensory Testing*) et des examens neurologiques, n'a été observée au cours des études cliniques chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques. Temporairement, des réductions mineures de la détection de la chaleur (1°C à 2°C) et de la sensibilité aux objets pointus ont été décelées au niveau du site d'application de QUTENZA dans des études menées chez des volontaires sains. »

3.3. Conclusion

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-analyse⁴ 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.

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

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques. Elles peuvent survenir dans de multiples situations cliniques : neuropathie diabétique, suites d'un zona, herpès, VIH, accident vasculaire cérébral, suites d'amputation (douleurs du membre fantôme), suite d'intervention chirurgicale ou de traumatisme par exemple.

Les douleurs neuropathiques 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). Elles peuvent aussi être provoquées. Des troubles sensitifs peuvent leur être associés. Ces douleurs ont 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 (autres que diabétiques).

Rapport efficacité/effets indésirables :

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

La taille d'effet et le maintien de l'efficacité au long cours restent à préciser.

Place dans la stratégie thérapeutique^{5,6,7,8,9,10,11} .

Prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol). D'autres classes thérapeutiques doivent être envisagées. Les données scientifiques disponibles sur ces classes thérapeutiques concernent, pour l'essentiel, la douleur neuropathique chronique des polyneuropathies diabétiques et les douleurs post-zostériennes.

Les traitements des douleurs neuropathiques ont une efficacité modérée, qui tient à l'effet placebo mais aussi à la difficulté de déterminer des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements sur la base des études existantes. Leur efficacité semble globalement similaire pour la plupart des étiologies, mais il existe des exceptions comme les radiculopathies chroniques et les neuropathies du VIH qui semblent plus difficiles à soulager avec les traitements existants.

Les traitements médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle (grade A) sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ou sur l'utilisation d'antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) dont le profil de tolérance peut en limiter la prescription.

L'efficacité des opioïdes forts (morphine orale) et du tramadol¹² est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne. La prescription

⁵ V. Martinez, N. Attal, D. Bouhassire, M. Lantéri-Minet, pour la 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. Volume 11, p. 3-21. Février 2010

⁶ V. Martinez, M. Lantéri-Minet. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg. (2010) 23 : 93-98

⁷ Eisenberg E et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;293(24):3043-52.

⁸ Maizels and al. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Aafp 2005 : 71 (3): 483-490

⁹ Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. The Cochrane Collaboration. 2005.

¹⁰ Wiffen P and al. Anticonvulsants drugs for acute and chronic pain. The Cochrane Collaboration. 2005

¹¹ N. Attal et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology 2010, 17 : 1113-1123

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.

Selon des recommandations d'experts^{13,14,15}, les emplâtres de lidocaïne représentent un traitement de 1^{ère} intention 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 :

Selon les recommandations de la Société française d'étude et traitement de la douleur⁴, l'intérêt de ce traitement résiderait dans le faible risque d'effets indésirables systémiques et la durée d'effet prolongée, sous réserve de données à long terme. Cependant, l'application initiale est souvent douloureuse, provoque des sensations de brûlure et nécessite une surveillance du patient. L'application du patch de capsaïcine impose le respect d'une procédure précise et particulière. Les effets à très long terme d'applications répétées de capsaïcine sur la perception ne sont pas non plus connus. Les données disponibles à l'heure actuelle sont limitées.

Dans les douleurs neuropathiques liées au VIH, sa place est difficilement définissable au vu des résultats limités des études. Au cours de l'infection par le VIH, une grande variété de neuropathies périphériques peut être observée à tous les stades de l'infection par le VIH (infection opportuniste, polyradiculonévrite, multinévrites...).

La polyneuropathie sensitive distale (PNSD) est la plus fréquente. En l'absence de mécanisme physiopathologique univoque, un traitement étiologique n'est pas envisageable. Le succès virologique et la restauration immune ne conduisent pas toujours à une amélioration clinique franche. Le médicament éventuellement responsable sera arrêté, ce qui permet, en général, d'obtenir une amélioration symptomatique. Le traitement de la PNSD repose sur des schémas classiques associant des anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline, lamotrigine), des antidépresseurs et des antalgiques opiacés. Dans les cas les plus rebelles, une prise en charge dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur est recommandée¹⁶.

La spécialité QUTENZA doit être réservée aux patients en échec aux traitements conventionnels des douleurs neuropathiques autres que diabétiques et dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application.

¹² Le tramadol est recommandé en 1^{ère} intention lorsqu'une forte composante nociceptive est associée aux douleurs neuropathiques

¹³ Lang P-O et al. Zona des sujets âgés. Presse Med 2009 ;38 :571-583.

¹⁴ V. Martinez, N. Attal, D. Bouhassira, M. Lantéri-Minet, 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. Douleur analg. 2010; 11:3-21.

¹⁵ V. Martinez, M. Lantéri-Minet. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg. 2010;23:93-98

¹⁶ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr). Version préliminaire du rapport 2010 (Edition spéciale « AIDS 2010 (Vienne, 18-23 juillet 2010) »).

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

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression) et du retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie et les activités quotidiennes, le fardeau de santé publique représenté par les douleurs neuropathiques périphériques, d'origine autre que diabétique, peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010).

Au vu des données disponibles (effet antalgique limité), et en absence de données comparatives par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, il est difficile de présumer d'un impact de QUTENZA en termes de morbidité (y compris sur la qualité de vie).

Par ailleurs, de par ses conditions d'application strictes nécessitant une surveillance médicale du patient de préférence en hôpital de jour pendant l'application et l'utilisation d'antalgiques, la spécialité QUTENZA devrait augmenter le recours au système de santé.

La spécialité QUTENZA ne devrait donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité QUTENZA.

Conclusion :

Au vu de tous ces arguments, la Commission considère que le service médical rendu par QUTENZA est modéré.

4.2 Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

cf paragraphe 4.1.

4.4. Population cible

Selon la fiche Bon Usage du Médicament LYRICA réalisée par la HAS en 2007, le nombre de patients en France atteints de douleurs neuropathiques périphériques est estimé entre 250 000 et 450 000.

Environ 25% des patients¹⁷ sont atteints de douleurs neuropathiques d'origine diabétique. Cette population n'entre pas dans le cadre d'une prise en charge par QUTENZA.

Selon les résultats d'une étude épidémiologique¹⁸, 79% des patients sont traités soit par antiépileptiques, soit par antidépresseurs ou par opioïdes et 41% de ces patients sont soulagés de façon limitée par ces traitements et seraient susceptibles de relever d'un traitement par QUTENZA.

Ainsi ; la population cible de QUTENZA peut être estimée entre 60 000 et 110 000 patients. Cette population est une estimation maximale. En pratique, elle risque d'être plus limitée,

¹⁷ Anne M. McDermott and al. The burden of neuropathic pain : results from a cross-sectional survey. European Journal of Pain 10 (2006) 127- 135

l'administration de QUTENZA devant être réservée aux structures antidouleurs formées à la manipulation de cette spécialité.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence souhaite :

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

Demande d'étude post inscription :

Considérant :

- 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

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.

La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données permettant de :

- 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,..) ;

1 ANNEXE

2

3 1) Etudes dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes

4

Méthodologie	Etudes	Objectif	Critère principal de jugement	Résultats sur le critère principal de jugement				
Essais pivots, randomisés en double aveugle, contrôlés	C116 N =402	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application pendant 60 min d'un patch de QUTENZA 8% versus un autre patch de capsaïcine 0,04%	Changement du score moyen de la douleur mesuré après 8 semaines de traitement (exprimé en %)	Score de la douleur	QUTENZA 8% versus patch 0,04% (n = 206) (n = 196)			Valeur p de la différence
				Valeur moyenne à l'inclusion	6,0 (0,1) vs 5,8 (0,1)			
				Changement absolu après traitement	- 1,7 (0,1) vs - 1,2 (0,1)			0,0024
				% de changement	-29,6 (2,0) vs -19,9 (2,1)			0,0010
	C117 N=416	Durée: 12 semaines		Score de la douleur	QUTENZA 8% versus patch 0,04% (n = 212) (n = 204)			Valeur p de la différence
				Valeur moyenne à l'inclusion	5,7 (0,1) vs 5,8 (0,1)			
				Changement absolu après traitement	- 1,7 (0,1) vs - 1,3 (0,1)			0,0344
				% de changement	- 32,0 (2,1) vs -24,4 (2,1)			0,0108
Essais randomisés en double aveugle, contrôlés, supportant les essais pivot	C108 N=299	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application pendant 30, 60 ou 90 min d'un patch de QUTENZA 8% versus un autre patch de capsaïcine 0,04% Durée: 12 semaines	Ce score a été évalué toutes les 24h par le patient à l'aide de l'échelle numérique de la douleur NPRS (Numeric pain rating scale)	Score de la douleur	QUTENZA 8% versus patch 0,04% (n = 222) (n = 77)			
					30 min (n = 72)	60 min (n = 77)	90 min (n = 73)	patch 0,04% Résultat global
				Valeur moyenne à l'inclusion	5,8 (0,2)	5,4 (0,2)	5,6 (0,2)	5,3 (0,2)
				Changement absolu après traitement	- 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)
				Valeur p de la différence	NS	NS	0,0438	
	C110 N=155	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application pendant 60 min d'un patch de QUTENZA 8% versus un autre patch de capsaïcine 0,04% Durée: 12 semaines		Score de la douleur	QUTENZA 8% versus patch 0,04% (n = 102) (n = 53)			Valeur p de la différence
				Valeur moyenne à l'inclusion	5,4 (0,2) vs 5,3 (0,2)			
				Changement absolu après traitement	- 1,8 (0,2) vs - 1,6 (0,3)			NS
				% de changement	- 36,5 (3,7) vs -29,9 (5,1)			NS

1
2
3

2) Etudes dans les douleurs neuropathiques liées au VIH

Méthodologie	Etudes	Objectif	Critère principal de jugement	Résultats sur le critère principal de jugement				
Essais pivots, randomisés en double aveugle, contrôlés	C107 N=307	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application pendant 30, 60 ou 90 min d'un patch de QUTENZA 8% versus un autre patch de capsaïcine 0,04% Durée: 12 semaines	Changement du score moyen de la douleur mesuré après 12 semaines de traitement (exprimé en %)	Score de la douleur	QUTENZA 8% versus patch 0,04% (n = 225) (n = 82)			
					30 min (n = 72)	60 min (n = 78)	90 min (n = 75)	patch 0,04% Résultat global
				Valeur moyenne à l'inclusion	5,9 (0,2)	5,8 (0,2)	6,1 (0,2)	5,9 (0,2)
				Changement absolu après traitement	- 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)
	C119 N=484	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application pendant 30 ou 60 min d'un patch de QUTENZA 8% versus un autre patch de capsaïcine 0,04% Durée: 12 semaines	Ce score a été évalué toutes les 24h par le patient à l'aide de l'échelle numérique de la douleur NPRS (Numeric pain rating scale)	Valeur p de la différence	0,0007	NS	0,0046	
				Score de la douleur	QUTENZA 8% (n = 322)		patch 0,04% (n = 162)	
					30 min (n = 167)	60 min (n = 165)	30 min (n = 73)	60 min (n = 89)
				Valeur moyenne à l'inclusion	6,0 (0,1)	6,2 (0,1)	5,9 (0,2)	5,9 (0,2)
				Changement absolu après traitement	- 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)
				Valeur p de la différence	NS	NS		

4
5

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