



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 février 2018

Date d'examen par la Commission : 24 janvier 2018

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)1

Laboratoire GRUNENTHAL

Code ATC	N01BX04 (anesthésique local)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement des douleurs neuropathiques <u>diabétiques</u> périphériques chez les adultes seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. ²

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ La boîte de 2 patchs fait l'objet d'un arrêt de commercialisation depuis le 26/03/2014 mais est toujours agréée aux collectivités. Elle n'a pas fait l'objet d'un avis de radiation en l'absence de demande.

² Il s'agit d'un libellé redéfini à partir du libellé de l'AMM et en ayant exclu les indications déjà évaluées par la Commission.

SMR

Insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 15 mai 2009 (procédure centralisée) Extension d'indication aux patients diabétiques : 23 juillet 2015 <u>Rappel des engagements du PGR associé à l'AMM initiale³:</u> - 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	2017 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 réversible des nocicepteurs cutanés supposée être à l'origine du soulagement de la douleur.

Depuis 2009, QUTENZA dispose d'une AMM centralisée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes **non diabétiques**, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Le 15 décembre 2010, dans son avis d'inscription, la commission de la Transparence a considéré que dans le traitement des douleurs neuropathiques **autres que diabétiques** :

- le service médical rendu par QUTENZA était **modéré**,
- sa place était réservée à la deuxième intention (patients en échec aux traitements conventionnels) et dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application,
- QUTENZA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

Elle avait demandé la mise en place d'une étude post-inscription afin principalement de décrire les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation, d'évaluer les effets à long terme d'applications répétées et l'impact sur la consommation des autres antalgiques. Elle avait par ailleurs souhaité réévaluer cette spécialité dans un délai de 2 ans.

Le 23 juillet 2015, l'indication AMM de QUTENZA a été étendue **aux patients diabétiques**.

Le 5 octobre 2016, lors de sa réévaluation du SMR et de l'ASMR dans la population limitée aux patients non diabétiques, la Commission a confirmé ses appréciations antérieures. Elle a confirmé la place de QUTENZA comme traitement de deuxième intention et plus, en association à d'autres

³ Les résultats de ces études ont été fournis par le laboratoire. Les résultats de l'étude STRIDE ont été pris en compte dans l'avis de la commission d'octobre 2016, ceux des études PACE et STEP font l'objet de la présente évaluation.

antalgiques et a recommandé que la prescription de QUTENZA soit réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. De plus, elle a souhaité disposer des données ayant permis l'obtention d'une extension d'indication de QUTENZA aux patients diabétiques en juillet 2015.

Cet avis a pour objet l'analyse de ces données afin d'évaluer le SMR et l'ASMR de QUTENZA chez les patients diabétiques.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

Note : antérieurement l'indication était limitée aux patients non diabétiques.

04 POSOLOGIE

« 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, de neuropathie diabétique douloureuse) 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^{4,5,6,7}

La neuropathie diabétique périphérique se définit par des symptômes et/ou des signes d'altération nerveuse périphérique secondaires au diabète. Les manifestations neurologiques sont diverses et peuvent se manifester par des troubles sensitifs, moteurs, des anomalies des réflexes ou des atteintes des nerfs crâniens. La neuropathie distale et symétrique en est la forme clinique la plus fréquente.

Selon une étude française, la prévalence des douleurs neuropathiques chez les patients diabétiques serait d'environ 20 %⁸.

L'amélioration du contrôle glycémique est un élément important du traitement de la neuropathie diabétique.

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées en se fondant principalement sur leur étiologie, sur les symptômes présentés par le patient ou sur les mécanismes physiopathologiques. Une approche optimale nécessite la prise en compte de la diversité et de l'importante hétérogénéité des situations cliniques, qui peuvent évoluer dans le temps chez un même patient.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Selon les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) publiées en 2010, les traitements médicamenteux des neuropathies de 1^{ère} intention reposent de manière consensuelle 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 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.

Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance en limite la prescription. Les répondeurs à ces différents traitements sont encore mal identifiés. Du fait de l'efficacité souvent

⁴ Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

⁵ 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.

⁶ Martinez V et al. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg 2010; 23: 93-98.

⁷ Hartemann et al. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. Diabetes & Metabolism 2011 : 377-88

⁸ Bouhassira D et al. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. PLoS One 2013. e74195.

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.

Actuellement, sur la base du dernier avis de la Commission d'octobre 2016, l'utilisation de la capsaïcine (QUTENZA) dans les neuropathies non diabétiques est réservée en deuxième intention et plus, en association à d'autres antalgiques, et après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. Désormais, l'AMM de QUTENZA intègre aussi la neuropathie diabétique périphérique, objet de la présente évaluation.

Compte tenu de ces éléments, un besoin médical persiste dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, 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).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de QUTENZA dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les patients diabétiques sont :

06.1 Médicaments

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

La duloxétine (CYMBALTA, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou IRSNA) a une AMM restreinte à la NDD. Le libellé de l'indication de NEURONTIN (gabapentine) mentionne la neuropathie diabétique.

D'autres médicaments qui ont une AMM plus large dans le traitement des DNP (antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la clomipramine), antiépileptiques (la prégabaline) ou de la douleur en général (opioïdes forts, tramadol) peuvent être utilisés.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date d'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CYMBALTA (Duloxétine) <i>Lilly</i>	Non	Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.	14/03/2007 (Inscription) 02/03/2016 (RI)	important	V (par rapport aux traitements médicamenteux habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
LAROXYL (amitriptyline) <i>Teofarma</i>	Non	DNP de l'adulte	05/10/2011 (RI) 20/07/2016 (RI)	Important	Non applicable	Oui
ANAFRANIL (clomipramine) <i>Sigma-Tau</i>	Non	Douleurs neuropathiques de l'adulte	20/02/2013 (RI) 11/01/2017 (RI)	Important	Non applicable	Oui
TOFRANIL (imipramine) <i>CSP</i>	Non	Douleurs neuropathiques de l'adulte	05/10/2011 (RI) 07/12/2016 (RI)	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>	Non	DNP de l'adulte <u>telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne</u> chez l'adulte.	20/01/2016 (RI)	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>	Non	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte	16/03/2005 (Inscription) 09/05/2007 (Extension d'indication)	Important	V (par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques)	Oui
TEGRETOL (carbamazepine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	DNP de l'adulte	09/01/2013 (RI)	Modéré	V (par rapport aux traitements médicamenteux habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
Opioïdes forts	Non	Douleur sévère	Non applicable	Important	Non applicable	Oui
CONTRAMAL- TOPALGIC et leurs génériques (tramadol)	Non	Douleurs modérées à intenses de l'adulte	Non applicable	Important	Non applicable	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Des modalités de prise en charge non médicamenteuses sont également disponibles^{5,9} et peuvent être envisagées selon les situations :

- la neurostimulation transcutanée, efficace sur les douleurs neuropathiques périphériques focales ;
- la stimulation magnétique transcrânienne 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

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire, QUTENZA est actuellement pris en charge dans la douleur neuropathique périphérique diabétique dans la plupart des pays européens sauf au Danemark, Irlande, Luxembourg et en Belgique.

Pays	Prise en charge	
	Oui/non	Périmètres et conditions particulières
Autriche	Oui	Répondeurs 100%
Belgique	Non	
Finlande	Oui	35%
Danemark	Non	
Allemagne	Oui	100%
Irlande	Non	
Italie	Oui	100%, Hôpital
Luxembourg	Non	
Pays-Bas	Oui	100%
Norvège	Oui	100%, remboursement individuel
Portugal	Oui	Hôpital
Espagne	Oui	50%
Royaume-Uni	Oui	100%
Suisse	Oui	3 ^{eme} ligne
Suède	Oui	En cas d'échec à l'amitryptiline et à la gabapentine
Grèce	Oui	75%

⁹ Avis de la Commission de QUTENZA du 5 octobre 2016.

08 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	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,...).

Date de l'avis (motif de la demande)	20/07/2016 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
Indication	« Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques , seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur »
SMR	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.
ASMR (libellé)	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Recommandations	La Commission 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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de l'obtention de son AMM initiale en 2009, le laboratoire s'était engagé auprès de l'EMA à fournir des données dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique (NDD) qui n'avait pas été incluse dans le champ de l'AMM faute de données suffisantes. L'extension d'indication de QUTENZA dans la NDD repose sur deux nouvelles études cliniques de phase III :

- l'étude américaine STEP d'une durée de suivi de 12 semaines, randomisée en double aveugle qui a comparé l'application unique (plusieurs patchs pouvaient être appliqués, 4 au maximum) de QUTENZA à un placebo,
- l'étude PACE, randomisée, ouverte, qui a comparé l'efficacité et la tolérance des applications répétées à 1 an de QUTENZA associé à un traitement conventionnel à un traitement conventionnel seul.

09.1 Efficacité

► Evaluation en administration unique de QUTENZA versus placebo

Tableau 1. Présentation de l'étude STEP (E05-CL-004)

Etude	STEP (E05-CL-004) ¹⁰
Type d'étude	Etude de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle
Date, durée, lieu de l'étude	Réalisée de février 2012 à février 2014, durée de suivi de 12 semaines 29 centres investigateurs aux Etats-Unis
Objectif principal	Evaluer l'efficacité d'une application unique (en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum) comparée à celle d'un placebo dans la diminution de l'intensité de la douleur chez les patients atteints de NDD
METHODE	
Critères d'inclusion	• Homme ou femme âgé(e) de 18 ans ou plus; • diagnostic de polyneuropathie sensitivo-motrice distale symétrique et douloureuse, due au diabète ; • diagnostic de NDD établi depuis au moins 1 an avant la visite de sélection et confirmé par un score de 3 ou plus selon le Michigan Neuropathy Screening Instrument (MINSI); • score moyen de la douleur des dernières 24h ≥ 4, évalué à l'échelle numérique « Numeric Pain Rating Scale (NPRS¹¹) » pendant la période de pré-sélection; • un dosage d'hémoglobine glyquée HbA1c ≤ 11 % réalisé entre 3 et 6 mois avant la visite de sélection et un dosage d'HbA1c ≤ 11 % à la visite de sélection avec des variations ≤ 1 % par rapport au précédent dosage ; • posologies stables des médicaments antalgiques conventionnels pendant plus de 4 semaines précédant la visite de sélection.
Parmi les critères de non-inclusion	Principaux critères de non-inclusion : • douleur localisée à la cheville et au-dessus ; • douleur d'autre étiologie pouvant interférer avec le diagnostic de NDD ; • antécédent d'ulcère ou ulcère en évolution au niveau du pied, amputation aux extrémités des membres inférieurs, déformations importantes des pieds ; • état anxieux ou dépressif ou maladie psychiatrique non contrôlée ; • indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m² ; • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) ;

¹⁰ Simpson et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J. Pain. 2017;42-53

¹¹ Les scores de douleur (Question 5 du questionnaire BPI-DN (Brief Pain Inventory-Diabetic Neuropathy) : « douleur moyenne des 24 dernières heures » mesurée sur l'échelle numérique NPRS) étaient recueillis quotidiennement durant la période de sélection (J-12 à J-1) et tout au long de l'étude, du jour d'application du patch (J1) à la semaine 12 / visite de fin d'étude. La moyenne des scores de douleur mesurés pendant la période de sélection servait de valeur d'inclusion, elle devait être ≥ 4 .

	- maladie cardiovasculaire dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude ; - traitement topique de la douleur (AINS, anesthésiques locaux...) ou opioïdes par voie orale, transdermique ou parentérale au cours des 7 jours précédant l'inclusion dans l'étude ; - traitement antérieur par QUTENZA ; - intolérance au glucose.
Traitements	Les patients ont été prétraités avec un anesthésique topique (EMLA) pendant 60 minutes avant l'application du patch puis randomisés pour recevoir pendant 30 minutes un patch de QUTENZA ou un placebo (patch identique au patch de QUTENZA). Les patients pouvaient recevoir 1 à 4 patches.
Traitements concomitants et de secours autorisés	Les <u>traitements concomitants autorisés</u> au cours de l'étude étaient : - un opioïde à action brève ou un autre analgésique à courte durée d'action pour soulager l'inconfort pendant la procédure de traitement et jusqu'à 5 jours consécutifs après le traitement ; - Crème EMLA sur la (les) zone (s) touchée (s) avant la mise en place des patches de QUTENZA ; Jusqu'à 2 analgésiques de différentes classes (antidépresseurs et antiépileptiques) à doses fixes, à l'exclusion des opioïdes, uniquement si le patient les avait reçus à des doses stables pendant plus de 4 semaines avant la visite de sélection : - o aspirine jusqu'à 325 mg / jour pour la prévention de l'ischémie - o antidiabétiques (y compris l'insuline et les hypoglycémifiants oraux) - o autre médicament non spécifiquement interdit (par exemple, les statines, les dérivés de l'acide fibrique) - o des mesures de refroidissement, comme des compresses froides, un léger enveloppement de gaze embuée d'eau fraîche ou un ventilateur n'étaient autorisées qu'après le retrait du patch. Tous les changements, les ajouts ou les interruptions de médicaments ont été enregistrés, les doses d'antalgiques devaient rester stables pendant toute la durée de l'étude. <u>Traitement de secours</u> : Le traitement de secours était défini comme tout antalgique pris entre J1 et J5 après l'application du patch.
Critère de jugement principal	Variation en pourcentage du score moyen de douleur entre l'inclusion et la période allant de la semaine 2 à la semaine 8.
Parmi les critères de jugement secondaires	De nombreux critères secondaires ont été analysés, sans méthode d'ajustement pour multiplicité des analyses notamment : - délai d'apparition du soulagement de la douleur ; - taux de répondeurs 30 % et 50 % ; - impact sur le sommeil ; - impression globale de changement ressenti par le patient ; - qualité de vie mesurée à l'échelle EQ-5D-EVA (Euroqol à 5 dimensions) et des scores d'anxiété et de dépression mesurés sur le questionnaire « hospital anxiety and depression scale » (HADS) ; - satisfaction vis-à-vis du traitement ; - la tolérance.
Taille de l'échantillon	Avec une puissance de 90 % pour détecter une différence de variation de score NPRS de 12 % entre QUTENZA et placebo (seuil de signification bilatéral de 5 %), un effectif de 160 patients par groupe a été jugé nécessaire. Compte tenu des arrêts d'étude attendus, il a été prévu d'inclure 360 patients pour obtenir 320 patients évaluable.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal sur la population en intention de traiter (ITT) soit tous les patients randomisés ayant reçu une application de patch. Analyse des critères secondaires sans hiérarchisation pour tenir compte de la multiplicité des tests effectués donc exploratoires.

■ Résultats

Population analysée

L'analyse ITT a porté sur 369 patients randomisés, 186 dans le groupe QUTENZA et 183 dans le groupe placebo.

Au total, 17 patients ont arrêté prématurément l'étude : 9 patients (4,8 %) dans le groupe QUTENZA, 8 (4,4 %) dans le groupe placebo. Les motifs d'arrêt ont été : retrait du consentement du patient (13 patients), perdus de vue (3 patients) et événements indésirables (1 patient).

Le nombre moyen de patch utilisé a été 2,65 (de 0,4 à 4,0) dans le groupe QUTENZA et 2,72 (de 0,3 à 4,0) dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients des deux groupes ont été comparables à l'exception du sexe (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques des patients de l'étude STEP

	QUTENZA N = 186	Placebo N = 183
Sexe masculin n(%)	114 (61,3)	101 (55,2)
Origine caucasienne n(%)	132 (71)	131 (71,6)
Age moyen (années)	63,9	62,0
Ancienneté moyenne de la NDD (années)	5,8	5,7
Score moyen initial de la douleur (échelle NPRS)	6,6	6,4
Traitements antalgiques antérieurs à l'inclusion (%)	67,2	72,1
Les plus fréquemment utilisés (%)		
- Gabapentine	30,6	38,8
- Ibuprofène	10,2	12,6
- Naproxène	10,2	8,7
- Prégabaline	7,5	7,7
- Paracétamol	4,8	3,3
Traitements antalgiques concomitants à ou après l'inclusion (%)	76,3	71,6
Les plus fréquemment utilisés (%)		
- Gabapentine	31,2	38,8
- Ibuprofène	16,1	12,6
- Naproxène	11,3	8,2
- Prégabaline	7,5	7,7
- Paracétamol	11,3	6,6

Résultats sur le critère de jugement principal

La variation en pourcentage du score de la douleur entre l'inclusion et la période comprise entre les semaines 2 et 8 (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe QUTENZA (-27,4 %) que dans le groupe placebo (-20,8 %). La différence entre les deux traitements a été statistiquement significative : -6,6 % [IC 95% : -12,3 ; -0,8], p=0,025 (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Etude STEP – Résultats sur le critère de jugement principal (Analyse ITT)

	QUTENZA N = 186	Placebo N = 183
Variation du score NPRS¹² entre l'inclusion et les semaines 2 à 8 [% (DS)]	-27,4 (26,8)	-20,8 (28,9)
Différence QUTENZA – placebo (%) [IC 95%]	-6,6 [-12,3 ; -0,8]	
p	0,025	

DS : déviation standard, IC : intervalle de confiance, NPRS : Numeric Pain Rating Scale

Traitements de secours

Les patients traités par QUTENZA ont eu plus recours aux antalgiques de secours pour la douleur causée par l'application du patch (35 patients [18,8 %]) que ceux du groupe placebo (10 patients [5,5 %]). Le traitement le plus utilisé était le VICODIN (association de paracétamol et d'hydromorphone).

¹² L'échelle numérique d'évaluation NPRS de la douleur est cotée de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) : un score ≥ 4 correspond à une douleur modérée. Une modification d'au moins 2 points ou une réduction de 30% sur l'échelle NPRS par rapport à la valeur initiale est considérée comme cliniquement pertinente.

Critères secondaires d'efficacité (analyses exploratoires, population ITT)

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Les résultats ont notamment suggéré :

- la supériorité QUTENZA rapport au placebo sur la majorité des critères secondaires relatifs à l'intensité de la douleur et au délai de soulagement de la douleur,
- l'absence de différence significative en termes de proportion de patients répondeurs à 30 % et 50 %,
- l'absence de différence significative en termes d'amélioration de la qualité de vie,
- une amélioration significative ressentie par les patients traités par QUTENZA,
- une différence significative en termes d'impact positif sur le sommeil.

09.2 Qualité de vie

Tableau 4. Présentation de l'étude PACE

Cette étude ouverte a évalué la qualité de vie et la détérioration fonctionnelle lors d'applications répétées de QUTENZA.

Deux durées d'administration de QUTENZA ont été évaluées : 30 et 60 min. A noter que dans le traitement de la NDD, la seule durée d'administration validée par l'AMM est de 30 min.

Référence	E05-CL-3002 ¹³
Type d'étude	Randomisée, ouverte
Date, durée et lieu de l'étude	Conduite de novembre 2011 à février 2014 71 centres investigateurs répartis dans 11 pays européens dont la France (3 centres)
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à 12 mois (1 an) des applications répétées de QUTENZA associé au traitement conventionnel comparé au traitement conventionnel seul chez des patients atteints de NDD.
METHODE	
Critères d'inclusion	- homme ou femme âgés de 18 ou plus ; - polyneuropathie sensitivomotrice distale symétrique et douloureuse, due au diabète et diagnostiquée au moins un an avant la visite de pré-sélection ; - diagnostic de NDD confirmé par un score ≥ 3 selon le Michigan Neuropathy Screening Instrument (MINSI) ; - score moyen de douleur au cours des 24 dernières heures ≥ 4 selon le Numeric Pain Rating Scale (NPRS) aux visites de pré-sélection et d'inclusion dans l'étude ; - un dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 9\%$ réalisé entre 3 et 6 mois avant la visite de sélection et un dosage d'HbA1c $\leq 9\%$ à la visite de pré-sélection; - contrôle glycémique stable pendant au moins 6 mois précédant la visite de pré-sélection par des antidiabétiques.
Parmi les critères de non-inclusion	Idem à ceux de l'étude STEP
Traitements	Les patients ont été prétraités avec un anesthésique topique (EMLA) pendant 60 minutes, puis randomisés pour recevoir : - un patch de QUTENZA pendant 30 minutes associé à un traitement conventionnel ou, - un patch de QUTENZA pendant 60 minutes associé à un traitement conventionnel ou - un traitement conventionnel. Les patients pouvaient recevoir 1 à 4 patchs de QUTENZA par application. Les patients pouvaient recevoir un maximum de 7 applications de QUTENZA au cours du suivi de l'étude d'1 an ¹⁴ . Le traitement conventionnel était laissé à la discrétion de l'investigateur.

¹³ Aaron I. et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. BMC Neurology 2016;16:251

¹⁴ Non conformes aux 4 applications /an recommandées par le RCP.

Traitements concomitants et de secours autorisés	Les traitements concomitants à doses stables autorisés dans l'étude STEP pouvaient être poursuivis au cours de l'étude PACE. En plus de ceux de l'étude STEP, les opioïdes à une dose orale inférieure à 80 mg de morphine par jour (ou l'équivalent) étaient autorisés. Des analgésiques d'action courte en tant que traitement de secours étaient autorisés jusqu'à 5 jours après le traitement.
Critère de jugement principal de la tolérance	Variation en pourcentage du score total évalué sur l'échelle Norfolk Quality of Life Questionnaire for Diabetic Neuropathy (QOL-DN) ¹⁵¹⁶ entre l'inclusion et la fin de l'étude.
Parmi les critères de jugement secondaires <u>non hiérarchisés</u>	De nombreux critères secondaires ont été analysés, sans méthode d'ajustement pour multiplicité des analyses notamment : - variations en pourcentages des sous scores de l'échelle de Norfolk, Utah Early Neuropathy (UENS) entre l'inclusion et la fin de l'étude ; - Variation du score moyen de douleur et de l'indice de sévérité de la douleur; - variations de la sensibilité à la vibration, au chaud, au froid, à la piqûre et des réflexes ostéo-tendineux entre l'inclusion et la fin de l'étude - Evénements indésirables (EI) - Impression globale de changement ressenti par le patient - Qualité de vie mesurée sur l'EQ-5D – EVA - Satisfaction vis à vis du traitement
Taille de l'échantillon	150 patients par groupe ont été jugés nécessaires pour évaluer la tolérance de QUTENZA en applications répétées avec une puissance de 90 % et un seuil de signification statistique de 5%. Cette puissance a été calculée sur la base d'une hypothèse de non-infériorité, le seuil de non-infériorité a été fixée à 20% sur la base d'une étude ayant évaluée l'efficacité du ruboxistaurin sur l'échelle Norfolk.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de la tolérance prévue sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une application de QUTENZA : « Safety Analysis Set (SAF) ». Les analyses étaient descriptives, aucun calcul formel du p étant donné que l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance. Aucun critère de jugement principal d'efficacité n'a été défini, des critères secondaires d'efficacité ont été évalués mais sont exploratoires en l'absence de méthode d'ajustement du risque alpha mise en œuvre. Intervalle de confiance à 90 % pour la différence entre les groupes

Résultats

Population analysée

L'analyse du critère de jugement principal a porté sur 468 patients randomisés, 156 dans le groupe QUTENZA pendant 30 minutes, 157 dans le groupe QUTENZA pendant 60 minutes et 155 dans le groupe traitement conventionnel (TC).

Au total, 80 patients ont arrêté prématurément l'étude : 24 patients traités par QUTENZA pendant 30 minutes, 29 patients par QUTENZA pendant 60 minutes et 27 traités par TC. Les motifs d'arrêt ont été : retrait du consentement du patient (44 patients), perdu de vue (4 patients), EI (18 patients), violation au protocole (7 patients), manque d'efficacité (5 patients) et autre (3).

Le nombre moyen de patchs utilisés par application a été de 1,5 pour le groupe QUTENZA pendant 30 min.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans les 3 groupes. L'âge moyen était de 60,4 ans. Les patients étaient d'origine caucasienne (98,9 %). L'ancienneté moyenne de la NDD était de 4,3 années. Le score moyen initial de la douleur évalué à l'aide de l'échelle BPI-DN (brief pain inventory diabetic neuropathy) était de 5,6 points dans les deux groupes QUTENZA et 5,5 dans le groupe TC, ce qui correspond à une douleur d'intensité modérée à sévère.

La proportion de patients ayant reçu des antalgiques avant l'inclusion dans l'étude a été de 44,9 % avec QUTENZA pendant 30 min, 45,2 % avec QUTENZA 60 min et 51% avec le traitement conventionnel.

¹⁵ L'échelle Norfolk QOL-DN est un auto-questionnaire validé pour évaluer la qualité de vie et l'atteinte fonctionnelle des patients diabétiques. Ce score varie de -4 à 136, une diminution indique une absence de détérioration fonctionnelle.

¹⁶ Vinik EJ et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther. 2005;7:497-508.

La proportion de patients recevant des traitements antalgiques concomitants au cours de l'étude a été de 62,8 % avec QUTENZA pendant 30 min, 66,9 % avec QUTENZA 60 min et 69% avec le traitement conventionnel seul.

Les traitements les plus utilisés ont été :

- la gabapentine (16,7 % avec QUTENZA pendant 30 min, 16,6 % avec QUTENZA 60 min et 22,6 % avec le TC),
- la prégabaline (15,4 % avec QUTENZA pendant 30 min, 14 % avec QUTENZA 60 min et 25,2 % avec le TC);
- le paracétamol 14,7 % avec QUTENZA pendant 30 min, 22,9 % avec QUTENZA 60 min et 3,9 % avec le TC).

Le tableau ci-dessous décrit le nombre d'applications de QUTENZA au cours de l'étude.

Tableau 5. Nombre d'applications de QUTENZA au cours l'étude PACE.

Nombre d'applications	QUTENZA (30') + TC (n=156)	QUTENZA (60') + TC (n=157)	QUTENZA (30') (n=186)
1 application	7 (4,5)	6 (3,8)	13 (4,2)
2 applications	5 (3,2)	12 (7,6)	17 (5,4)
3 applications	15 (9,6)	8 (5,1)	23 (7,3)
4 applications	7 (4,5)	11 (7,0)	18 (5,8)
5 applications	14 (9,0)	10 (6,4)	24 (7,7)
6 applications	24 (15,4)	27 (17,2)	51 (6,3)
7 applications	84 (53,8)	83 (52,9)	167 (53,4)

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats (purement descriptifs, pas d'analyse statistique formelle conformément au protocole de cette étude ouverte) suggèrent que la variation du score total à l'échelle Norfolk Quality of Life Questionnaire for Diabetic Neuropathy (QOL-DN) entre l'inclusion et la fin de l'étude (critère principal) a été de -32,8 % avec QUTENZA pendant 60 min en association au TC, -27,6 % avec QUTENZA pendant 30 min + TC et de -6,7 % avec le TC seul. Les différences obtenues par rapport au traitement conventionnel seul de -20,9 [IC 90 % : -31,7; -10,1] avec QUTENZA appliqué pendant 30 min et de -26,2 [IC 90 % : -36,8 ; -15,4] avec QUTENZA appliqué pendant 60 min suggèrent une absence de détérioration fonctionnelle (diminution du score).

Tableau 6. Variation moyenne en pourcentage du score total Norfolk QOL-DN entre l'inclusion et la fin de l'étude.

	QUTENZA (30 min)** + TC (N=156)	QUTENZA (60 min) + TC (N=157)	TC seul (N=155)
Patients évalués (n)	134	139	123
Variation du score (%)			
Moyenne (DS)	-27,6 (49,9)	-32,8 (53,2)	-6,7 (54,1)
Différence QUTENZA – TC seul	-20,9	-26,1	
IC 90%	-31,7 ; -10,1	-36,8 ; -15,4	

TC = Traitement conventionnel

** schéma recommandé par le RCP dans la NDD

Traitements de secours

La proportion de patients ayant eu recours à un traitement de secours après le traitement par QUTENZA a été comparable avec QUTENZA 30 minutes (22,4%) et QUTENZA 60 minutes (29,9%).

Critères secondaires (analyses exploratoires)

La multiplicité des critères secondaires notamment d'efficacité non hiérarchisés limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire. Ils ont suggéré une réduction de l'intensité de la douleur et une amélioration de la qualité de vie.

L'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes traités par QUTENZA (cf. rubrique tolérance 9.4).

09.3 Données de comparaison indirecte

Méta-analyse Van Nooten et al 2017¹⁷

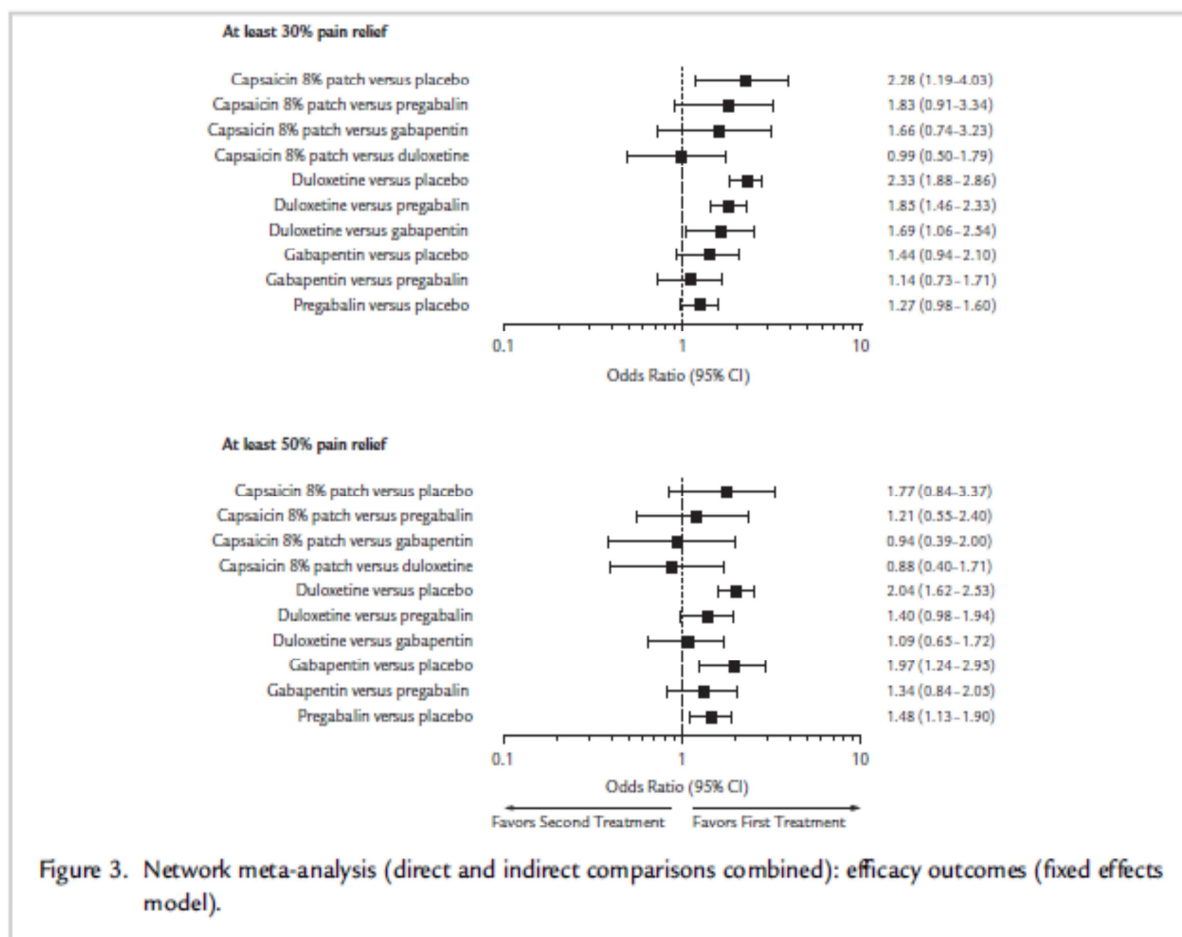
Une méta-analyse- MA en réseau (modèle à effets aléatoires et fixes) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance relatives du patch de capsaïcine à 8% par rapport aux traitements oraux (prégabaline, gabapentine, duloxétine et amitriptyline) dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique a été publiée en avril 2017.

Au total, 25 études cliniques randomisées dont l'étude STEP, seule étude ayant évalué la capsaïcine a été incluse dans la MA. A noter que seul un sous-groupe de patients de l'étude STEP n'ayant pas été traité concomitamment par les traitements oraux étudiés (n = 195 sur les 369 randomisés dans l'étude) a pu être inclus dans la MA. La majorité de ces études avaient été réalisées versus placebo : 22/25. Les études d'une durée de traitement trop courte ≤ 8 semaines n'ont pas été incluses dans l'analyse de l'efficacité (pour rappel, la durée de traitement de l'étude STEP était de 12 semaines). La qualité des études incluses est difficile à évaluer dans la mesure où certaines informations sont peu précises dans les articles publiés. Le biais de publication ne peut être écarté dans la mesure où le *funnel plot* n'a pas pu être réalisé en raison d'un faible nombre d'étude < 10 pour chaque comparaison.

L'efficacité a été évaluée en termes de proportion de patients obtenant une réduction $\geq 30\%$ ou $\geq 50\%$ de la douleur avec le traitement. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'amitriptyline. En termes de réduction de la douleur $\geq 30\%$, 9 études cliniques dont l'étude STEP rapportant ce critère ont été prises en compte dans l'analyse. Les résultats ont montré que la capsaïcine était supérieure au placebo mais aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la capsaïcine et les traitements actifs (prégabaline, gabapentine et duloxétine). En termes de réduction de la douleur $\geq 50\%$, 11 études cliniques dont l'étude STEP ont été prises en compte dans l'analyse. Les résultats n'ont mis en évidence aucune différence statistique entre la capsaïcine et le placebo ni entre la capsaïcine et les traitements actifs. A noter qu'en raison du faible échantillon inclus, l'intervalle de confiance de l'estimation de la quantité d'effet de QUTENZA dans cette MA était très large.

Les résultats de la MA sont détaillés dans la figure ci-dessous extraite de la publication de Van Nooten et al :

¹⁷ Van Nooten F. et al. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic Pain Medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic literature review and network meta-analysis. 2017; 39 (4): 787-803.



Pour les résultats « non significatifs » (comparaison indirecte qui ne montre pas de différence significative), c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de cette comparaison indirecte soit suffisante. La puissance d'une comparaison indirecte est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées. Aussi, ces résultats ne permettent pas de signifier que la capsaïcine est équivalente aux traitements oraux (prégabaline, gabapentine, duloxétine et amitriptyline) que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

Compte tenu des réserves décrites ci-dessus, les résultats issus de cette comparaison indirecte sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent donc pas de préciser la taille d'effet de la capsaïcine et de hiérarchiser les traitements disponibles dans le traitement de la NDD.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues des études cliniques comparatives : STEP et PACE

Les données de tolérance de QUTENZA dans la NDD sont issues des études STEP et PACE. L'étude STEP a fourni des données de tolérance après une application unique de QUTENZA versus placebo alors que l'étude PACE a fourni des données après une administration répétée pendant 1 an (7 applications au maximum) versus un traitement conventionnel (TC). Dans l'étude PACE, deux durées d'application ont été évaluées (30 min versus 60 min), seule la durée de 30 min est recommandée selon le RCP dans la NDD.

L'analyse combinée¹⁸ des données de tolérance de l'étude PACE et STEP portant sur 499 patients ayant reçu au moins un patch de QUTENZA a mis en évidence une proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) de 59,3 % avec QUTENZA (30 et 60 min, seul ou en association au TC confondus). La proportion d'EI considérés par l'investigateur comme étant liés à QUTENZA a été de 39,7 %. La proportion des EI graves a été de 7 %. La proportion des EI ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 3 %. Deux décès ont été rapportés.

Tableau 7. Incidence des EI reliés, rapportés par ≥ 3% des patients recevant QUTENZA issus des études PACE et STEP

MedDRA SOC (%)	QUTENZA (30') + TC (n=156)	QUTENZA (60') + TC (n=157)	QUTENZA (30') (n=186)
Réactions au site d'application			
Erythème	7,7	8,9	0
Douleur	28,8	29,3	9,7
Douleur des extrémités	5,1	8,3	10,8
Sensation de brûlure	9,6	9,6	14
Céphalée	3,2	4,5	2,7
Infection	3,8	10,8	3,8
Hypertension	1,3	5,7	1,6

Un cas d'hypoesthésie persistante a été rapporté dans l'étude PACE non résolu à 2 ans, le lien avec QUTENZA ne peut être exclu.

En conclusion, le profil de tolérance de QUTENZA est apparu similaire dans les études STEP et PACE à celui déjà connu dans les populations non diabétiques. QUTENZA a surtout été associé à des réactions au site d'application telles que brûlure, douleur et érythème.

9.4.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec QUTENZA 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. »

Suite à l'évaluation des données disponibles dans la NDD, des mises en gardes ont été ajoutées au RCP en août 2015 afin de mettre en lumière le risque cardiovasculaire, la réduction de la fonction sensorielle et la nécessité d'avoir une peau intacte chez les patients diabétiques :

- Evaluation cutanée
« QUTENZA ne doit être utilisé que sur une peau sèche et intacte (non lésée) et jamais sur le visage, ni au-dessus de la limite du cuir chevelu, et ni à proximité des muqueuses. **Chez les patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, un examen visuel minutieux des pieds doit être réalisé avant chaque application de QUTENZA et lors des visites cliniques ultérieures en vue de détecter d'éventuelles lésions cutanées liées à une neuropathie sous-jacente et à une insuffisance vasculaire.** »
- Fonction sensorielle
« Des réductions de la fonction sensorielle ont été rapportées suite à l'administration de QUTENZA. Les diminutions des fonctions sensorielles sont généralement mineures et temporaires (incluant stimuli thermiques et mécaniques), **cependant, un seul cas**

¹⁸ Source EPAR juillet 2015

d'hypoesthésie persistante a été rapporté dans les études cliniques des neuropathies diabétiques douloureuses. Pour ce cas un lien avec QUTENZA ne peut être exclu. Une 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. »

- Augmentation de la pression artérielle
« Une attention particulière doit être apportée aux patients diabétiques présentant des comorbidités telles que : maladie coronarienne, hypertension et neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC). »
- Gêne liée au traitement
« Les patients souffrant de douleurs pendant et après l'application du patch doivent recevoir un traitement de soutien tel qu'un refroidissement local ou des antalgiques par voie orale (c'est-à-dire des opiacés d'action rapide). »

9.4.3 Plan de gestion des risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de QUTENZA (version approuvée le 15 juillet 2015) sont :

- **Risques importants identifiés**
 - Réactions au site d'application
 - **Exposition accidentelle**
 - Elévation transitoire de la pression artérielle
 - le manque de réponse aux antalgiques oraux administrés pour soulager la douleur aiguë pendant et après l'application, chez les patients ayant une tolérance élevée aux opiacés,
 - Réduction de la sensibilité, généralement mineure et temporaire, au niveau du site d'application y compris aux stimuli de piquûre et thermiques
 - Brûlure du second degré
- **Risques importants potentiels**
 - Perte des fonctions neurosensorielles après des traitements répétés
 - Absence d'efficacité
 - **Utilisation hors AMM**
- **Informations manquantes**
 - Interactions médicamenteuses entre la capsaïcine et les anesthésiques locaux

09.5 Résumé & discussion

L'efficacité d'une administration unique (en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum) de QUTENZA, patch cutané à base de capsaïcine, principe actif extrait du piment rouge a été comparée à celle d'un placebo chez 369 patients atteints de neuropathie douloureuse d'origine diabétique (NDD) dans l'étude STEP.

Ces patients avaient une douleur modérée à sévère. Après avoir été prétraités par un patch de lidocaïne, ils ont été randomisés en double-aveugle pour recevoir pendant 30 min un patch de QUTENZA ou de placebo. Des traitements antalgiques à doses stables étaient autorisés au cours de l'étude d'une durée de suivi de 12 semaines. Au total, 67,2 % des patients traités par QUTENZA avaient déjà été traités par un antalgique (gabapentine à 30,6 %). Au cours de l'étude, 76,3 % des patients traités par QUTENZA ont reçu des traitements antalgiques concomitants

versus 71,6 % sous placebo essentiellement la gabapentine (31,2 % avec QUTENZA versus 38,8 % avec le placebo). Les patients traités par QUTENZA ont plus eu recours aux antalgiques de secours (association paracétamol, hydromorphone) pour la douleur causée par l'application du patch (35 patients [18,8 %]) que ceux du groupe placebo (10 patients [5,5 %]). L'évaluation de l'efficacité du traitement a été faite de manière indépendante.

La supériorité de QUTENZA par rapport au placebo a été démontrée sur la variation en pourcentage du score de la douleur entre l'inclusion et la période comprise entre les semaines 2 et 8 (critère de jugement principal) : variation de -27,4 % avec QUTENZA et de - 20,8 % avec le placebo. La différence entre les deux traitements bien que statistiquement significative : -6,6 % [IC 95 % : -12,3; -0,8], $p=0,025$, est faible et non cliniquement pertinente. Elle est inférieure à celle attendue (12 %) selon l'hypothèse utilisée pour calculer le nombre de sujets nécessaires. Cette différence observée de 6 % est inférieure à la différence minimale cliniquement pertinente de 30 % définie pour cette échelle à 11 points¹⁹. Cette variation a été jugée par les auteurs de la publication de l'étude comme modeste.

Les auteurs de l'étude ont par ailleurs discuté le choix du critère de jugement principal utilisé dans cette étude (variation du score de douleur au cours d'une période allant de l'inclusion à 2 et 8 semaines) qui n'a jamais été évalué dans les études évaluant d'autres antalgiques dans la douleur neuropathique pour lesquelles l'évaluation se faisait à des temps fixes. Ceci ne permet donc pas une mise en perspective de l'effet observé de QUTENZA dans l'étude STEP à celui connu des autres antalgiques dans ce contexte de douleur neuropathique diabétique.

Dans l'étude PACE, l'impact d'applications répétées de QUTENZA (30 min et 60 min pendant 1 an soit 7 applications au maximum, hors AMM) en association à un traitement conventionnel (TC) laissé à la discrétion de l'investigateur par rapport au TC seul ont été évaluées chez 468 patients diabétiques ayant des douleurs neuropathiques.

Le critère de jugement principal était la variation en pourcentage du score total à l'échelle Norfolk Quality of Life Questionnaire for Diabetic Neuropathy (QOL-DN). Ce score estime les variations des fonctions neurosensorielles qui conditionnent la qualité de vie en fonction des activités des patients. Les résultats ont suggéré que la variation du QOL-DN entre l'inclusion et la fin de l'étude a été de -32,8 % avec QUTENZA pendant 60 min en association au TC, -27,6 % avec QUTENZA pendant 30 min + TC et de -6,7 % avec le TC seul, ce qui suggère l'absence de détérioration fonctionnelle. Ces résultats sont d'un niveau de preuve très limité compte tenu du caractère ouvert de l'étude.

La proportion de patients ayant eu recours à un traitement de secours après le traitement par QUTENZA a été comparable avec QUTENZA 30 minutes (22,4 %) et QUTENZA 60 minutes (29,9 %).

La proportion de patients recevant des traitements antalgiques concomitants au cours de l'étude a été de 62,8 % avec QUTENZA pendant 30 min, 66,9 % avec QUTENZA 60 min et 69 % avec le traitement conventionnel seul. Les traitements les plus utilisés ont été la gabapentine et la prégabaline.

La posologie recommandée par le RCP à savoir une application tous les 3 mois n'a pas été respectée dans cette étude. En effet, plus de 50% des patients ont reçu au cours de l'année de l'étude 7 applications soit une application environ tous les 2 mois au lieu des 4 applications/an recommandées par le RCP.

Une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau publié en 2017 n'a pas mis en évidence de différence statistique entre QUTENZA et les traitements oraux de la NDD (prégabaline, gabapentine et duloxétine) en termes d'efficacité. Pour rappel, l'interprétation statistique d'une différence non significative est l'impossibilité de conclure. Compte tenu de ces éléments, cette méta-analyse ne permet pas de préciser la taille d'effet de la capsaïcine comparativement à ces alternatives disponibles dans la NDD.

¹⁹ Farrar JT et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94: 149-58

En termes de tolérance, les données combinées des études STEP et PACE ont permis d'évaluer la tolérance de QUTENZA chez 499 patients diabétiques ayant des douleurs neuropathiques. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions au site d'application, ce qui est cohérent avec le profil connu de QUTENZA. Des effets cardiovasculaires notamment de l'hypertension ont été mis en évidence. Aussi, le RCP préconise de surveiller particulièrement la pression artérielle pendant le traitement étant donné les comorbidités connues chez les patients diabétiques telles que maladie coronarienne, hypertension et neuropathie autonome cardiovasculaire.

Un cas d'hypoesthésie persistante a été rapporté dans l'étude PACE, le lien avec QUTENZA ne peut être exclu. Le RCP recommande la prudence chez les patients dont la sensibilité est réduite au niveau des pieds et chez ceux ayant un risque accru de modifications de la fonction sensorielle.

En conclusion, le profil de tolérance de QUTENZA est apparu similaire dans les études STEP et PACE à celui déjà connu dans les populations non diabétiques.

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du PGR 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. Depuis 2013, les risques d'exposition professionnelle et d'utilisation hors-AMM sont 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.

Discussion sur l'impact de santé publique

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles notamment :

- l'étude STEP qui a mis en évidence une quantité d'effet versus placebo statistiquement significative mais modeste et non pertinente cliniquement,
- l'étude PACE de faible qualité méthodologique, qui a suggéré l'absence de détérioration neurosensorielle avec QUTENZA et l'amélioration de la qualité de vie,
- l'absence de donnée d'efficacité comparative versus les autres alternatives ne permettant pas d'apprécier l'apport supplémentaire de QUTENZA dans la prise en charge de la NDD, alors que cette comparaison était réalisable,

L'impact supplémentaire de QUTENZA sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients atteints de NDD n'est à ce jour pas démontré.

Par ailleurs, au regard des modalités d'application complexes qui nécessitent une formation du personnel, il est attendu un impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins.

En conséquence, QUTENZA n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé médical identifié, insuffisamment couvert par les antalgiques existants.

09.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, aucune étude n'est actuellement prévue ou en cours.

Les études antérieures demandées dans le cadre du PGR³ sont terminées et ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation par la Commission.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁵

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 tramadol 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 :

Prenant en compte :

- la faible efficacité non cliniquement pertinente observée versus placebo,
- l'absence de donnée comparative robuste permettant de préciser la place de QUTENZA par rapport aux alternatives disponibles disposant d'une AMM et recommandées dans le traitement de la neuropathie douloureuse diabétique, alors qu'elle était possible. Ce, d'autant que cette comparaison a été faite dans la douleur neuropathique hors diabète (étude comparant QUTENZA à la prégabaline - LYRICA),
- l'absence de démonstration d'une diminution des traitements antalgiques associés à l'utilisation de QUTENZA,
- la fréquence des réactions douloureuses en particulier, au site d'application,
- les contraintes d'application (surveillance du patient et précautions d'emploi pour le personnel soignant),

la commission de la Transparence considère que QUTENZA n'a pas de place dans la prise en charge de la neuropathie douloureuse diabétique.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Parmi les troubles sensitifs des neuropathies diabétiques, les douleurs sont la plus fréquente des manifestations neurologiques. Elles peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

► La spécialité QUTENZA est un traitement à visée symptomatique de la douleur neuropathique diabétique périphérique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard des alternatives disponibles.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (notamment antidépresseurs, anti-épileptiques, tramadol, opioïdes forts).

► QUTENZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe dédié)

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité et de la prévalence de la neuropathie diabétique,
- du besoin médical identifié,
- des données disponibles, qui ne permettent pas de démontrer d'impact supplémentaire de QUTENZA en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles dans la prise en charge de la NDD. En conséquence, QUTENZA n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié par rapport à la prise en charge actuelle,
- de l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins au regard des modalités d'application complexes qui nécessitent une formation du personnel,

QUTENZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUTENZA est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication.