

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

capsaïcine

QUTENZA 179 mg,

patch cutané

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025

- Douleur neuropathique périphérique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques	
Place dans la stratégie thérapeutique	QUTENZA 179 mg, patch cutané est un traitement de deuxième intention pour les douleurs neuropathiques périphériques localisées.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans les douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – du faible niveau de preuve des études d'efficacité et de la faible quantité d'effet observée versus placebo chez le patient diabétique ; – de l'absence de données comparatives versus les autres traitements notamment à visée locale disponibles dans la neuropathie périphérique chez ces patients ; – de la fréquence des effets indésirables observés à l'application du patch de capsaïcine 8% ; la Commission considère que QUTENZA 170 mg, patch cutané n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.
Population cible	L'estimation maximale de la population cible de QUTENZA 179 mg dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques est de 100 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Avis CT du 07/02/2018)	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation chez le patient diabétique	15
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données du PGR	18
3.3.2 Rapport PSUR (16 mai 2016 - 15 mai 2021)	18
3.3.3 Les données du RCP	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription Extension d'indication - Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Avis du 15/12/2010 - Inscription dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur (AMM du 15/05/2009) : SMR modéré, ASMR V Avis du 05/10/2016 - Réévaluation du SMR, ASMR dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques à la demande du laboratoire : – SMR modéré uniquement dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées, en association avec d'autres médicaments antidouleur - SMR insuffisant dans les autres situations cliniques – ASMR V Avis du 19/07/2017 - Transfert d'exploitant Astellas Pharma vers Grünenthal Avis du 07/02/2018¹ - Demande d'inscription dans l'extension d'indication « Traitement des douleurs neuropathiques périphériques diabétiques chez les adultes seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur » : SMR insuffisant
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur » – Périmètre de l'indication concerné par la demande : Traitement des douleurs neuropathiques périphériques diabétiques chez les adultes seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur (<i>extension d'indication déjà examinée en 2018</i>)
DCI (code ATC) Présentations concernées	capsaïcine (N01BX04) QUTENZA 179 mg, patch cutané (14 cm x 20 cm) – 1 sachet constitué d'aluminium et de téréphtalate de polyéthylène de 1 patch + 1 gel nettoyant de 50 g (CIP : 34009 576 838 4 9) – 2 sachets constitués d'aluminium et de téréphtalate de polyéthylène de 1 patch + 1 gel nettoyant de 50 g (CIP : 34009 576 839 0 0) Excipient à effet notoire : Chaque tube de 50g de gel nettoyant pour Qutenza contient 0,2mg/g de butylhydroxyanisole pouvant provoquer des réactions cutanées locales (telles qu'une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Grünenthal (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 15/05/2009 Date des rectificatifs et teneur :

¹ www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15989_QUTENZA_PIC_EI_Avis2_%20CT15989.pdf

	– 23/07/2015 - Extension d'indication chez le patient diabétique sur la base des études STEP et PACE² – 31/07/2020 - Mise à jour sections 4.2 et 5.1 du RCP (modification de la posologie basée sur les études PACE et STRIDE) – 09/07/2021 - Mise à jour section 4.8 du RCP – 09/07/2021 - Mise à jour du RCP (suppression de la référence explicite aux pré-traitements locaux utilisés dans les essais cliniques et aux opioïdes, précisions sur l'exposition involontaire à la capsaïcine, sur la base d'études post-marketing et de modifications des recommandations de prescription d'opioïdes dans la douleur aiguë) – 18/10/2023 - Mise à jour sections 4.2 et 5.1 du RCP (recommandations à l'intention des professionnels de la santé concernant la réponse progressive à des traitements répétés) Plan de gestion des risques Des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ont été mises en place (diaporama et guide destinés aux professionnels de santé, mis à jour respectivement le 31/10/2025 et le 08/02/2024)³ Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	Le patch cutané Qutenza doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin. Posologie (ajouts en gras) Le patch cutané doit être appliqué sur les zones cutanées les plus douloureuses (en utilisant jusqu'à 4 patches au maximum). La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin ou par un professionnel de santé 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 (NDP)) 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. Un renouvellement de traitement après moins de 90 jours ne peut être envisagé pour un patient en particulier qu'après une évaluation minutieuse par le médecin (voir rubrique 5.1). Un intervalle minimum de 60 jours entre les traitements doit être respecté. Il est recommandé de mettre en place un traitement d'une durée suffisamment longue et de réévaluer l'efficacité au cas par cas après 3 applications. 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. Les anesthésiques

² EMA "Withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Qutenza (capsaicin)" 11 avril 2012. www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-qutenza-capsaicin_en.pdf

Assessment report. EMEA/H/C/000909/II/0039" 23 juillet 2015. www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/qutenza-hc-909-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³ <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/capsaicine>

	topiques doivent être retirés avant l'application de Qutenza et la peau soigneusement lavée et séchée. [...] Mode d'administration <i>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament</i> Il est conseillé d'administrer Qutenza dans une zone de soin correctement ventilée. 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. Mode d'emploi [...] Les patches 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. [...] Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un anesthésique local, alcaloïde extrait de piment rouge.
Mécanisme d'action	La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du récepteur TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1). L'effet initial de la capsaïcine est l'activation de nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine du piquant et de l'érythème dus à la libération de neuropeptides vasoactifs. La capsaïcine est une substance active fortement irritante, conférant la sensation de brûlure via son affinité agoniste sélective pour les récepteurs TRPV1 (canaux cationiques non sélectifs), présents sur la membrane de certaines fibres afférentes primaires (notamment au niveau des fibres afférentes nociceptives C, Aδ). La capsaïcine bloque sélectivement les fibres afférentes sensibles de petit diamètre.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Prise en charge en Europe : – AMM : Allemagne, Autriche (hôpital), Belgique, Espagne, Irlande (hôpital), Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Portugal (hôpital), Royaume-Unis – AMM restreinte (adultes non diabétiques) : Italie Pas d'accord de prix au Danemark Indication FDA : « QUTENZA is a TRPV1 channel agonist indicated for the treatment of neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PHN) and neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN) of the feet. » L'AMM mentionne que seuls les médecins ou les professionnels de santé sont habilités à administrer et à manipuler QUTENZA.

Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué QUTENZA (capsaïcine) dans l'extension d'indication « Traitement des douleurs neuropathiques périphériques diabétiques chez les adultes seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur » (AMM du 23/07/2015) et lui a octroyé un SMR insuffisant (Avis du 07/02/2018)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 décembre 2025. • Date d'adoption : 17 décembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale). – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La neuropathie diabétique est l'une des complications chroniques les plus fréquentes chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou 2, mais touche également les personnes prédiabétiques et les jeunes diabétiques. Ce terme englobe un large éventail de troubles neuropathiques.

La polyneuropathie diabétique est la neuropathie diabétique la plus courante, la plus étudiée et celle pour laquelle on dispose des preuves les plus solides en matière d'approches thérapeutiques. L'implication de l'hyperglycémie chronique à l'origine de l'atteinte nerveuse a été clairement démontrée, mais la physiopathologie de l'atteinte des nerfs est complexe ; le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique du patient. La polyneuropathie diabétique touche environ un tiers des personnes atteintes de diabète.⁴ Elle affecterait environ 50% des patients diabétiques de type 2 à 10 ans et au moins 20% des patients diabétiques de type 1 à 20 ans mais peut être présente chez 20 à 30% des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. Souvent sévères, les douleurs liées à une polyneuropathie périphérique affecteraient 15% à 30% des patients diabétiques.^{5,6,7} Dans une étude observationnelle transversale française portant sur 766 patients diabétiques (diabète de type 1 38,7%) suivis par 85 diabétologues, une prévalence de la douleur chronique neuropathique distale au niveau des membres inférieurs de 20,3% (IC95% [17,4%-23,1%]) a été observée ; la douleur était liée à une polyneuropathie dans 80,1% des cas.⁸

La polyneuropathie diabétique s'installe de façon progressive et se manifeste par des paresthésies, des engourdissements, des crampes ou des douleurs parfois très vives qui intéressent les extrémités des membres inférieurs et plus tardivement celles des membres supérieurs. Ces symptômes sensitifs distaux et symétriques rapportés par le patient sont le résultat d'une détérioration progressive voire perte des fibres nerveuses et dépendent du type de fibres (myélinisées ou non) initialement les plus touchées. Spontanés ou déclenchés par un stimulus, ils surviennent au repos de façon continue ou paroxystique. Certaines personnes atteintes peuvent être totalement asymptomatiques ou présenter d'abord des complications avancées telles que des ulcères au niveau des pieds.

⁴ L'estimation de la prévalence de la PDS est variable en fonction des critères (formes symptomatiques ou non) et des outils diagnostiques utilisés (diagnostic clinique uniquement, monofilament, exploration quantitative instrumentale de la sensibilité ou électroneuromyogramme).

⁵ Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.

⁶ Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Annals of Palliative Medicine*. Vol 12, No 2 (March 31, 2023).

⁷ Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 Feb. PMID: 35544662.

⁸ Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One*. 2013 Sep 13;8(9):e74195.

La douleur neuropathique associée à la lésion des petites fibres nerveuses survient généralement aux premiers stades de la neuropathie. Elle se caractérise par une sensation de brûlure, de lancinement/d'élanement, de picotement ou de décharge électrique, généralement plus intense la nuit. Elle peut s'accompagner de dysesthésies telles qu'une réponse exagérée aux stimuli douloureux (hyperalgie) ou une douleur provoquée par le contact avec des stimuli normalement indolores tels que les chaussettes, les chaussures et les draps (allodynie). Les douleurs neuropathiques peuvent être présentes même en l'absence de tout déficit neurologique.

Les atteintes motrices sont habituellement plus discrètes, se résumant à un léger déficit moteur avec amyotrophie dans les territoires intéressés par les manifestations sensibles.

L'intervention de phénomènes vasculaires en rapport avec la microangiopathie du diabète explique pour une large part les mononeuropathies qui associent douleur et déficit neurologique. La symptomatologie bruyante des mononeuropathies se distingue des formes précédentes par leur localisation : la cruralgie se manifeste par des douleurs très vives, souvent nocturnes, localisées à la face antérieure de la cuisse. Il existe à l'examen une hypoesthésie du territoire neurologique en cause, un déficit moteur, une amyotrophie précoce et une aréflexie rotulienne. Les atteintes nerveuses peuvent toucher les nerfs oculomoteurs ou d'autres nerfs comme le sciatique ou le fémoro-cutané. Habituellement isolées, elles peuvent récidiver, se bilatéraliser ou intéresser plusieurs racines ou troncs nerveux.

Les atteintes du système végétatif font partie intégrante de la neuropathie diabétique mais ne s'accompagnent pas de manifestations algiques.

2.2 Prise en charge actuelle

Aucune thérapeutique spécifique n'est aujourd'hui en mesure de faire régresser une neuropathie diabétique installée. L'obtention d'un équilibre glycémique (si besoin par l'utilisation d'une insulinothérapie) est recommandée pour réduire la progression de la neuropathie. Les troubles de la sensibilité nécessitent d'être recherchés afin de prévenir les troubles trophiques des pieds (plaie chronique, ostéo-arthropathie). Les approches thérapeutiques de la neuropathie périphérique diabétique ciblent les symptômes, mais ne modifient pas l'évolution naturelle de la neuropathie, qui se caractérise par une perte progressive des fibres nerveuses distales puis proximales.⁹

Les revues et méta-analyses rapportent que moins de 50% des patients répondent aux traitements actuellement recommandés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et que cette réponse est au mieux modeste. Ce mauvais résultat thérapeutique est probablement lié à de multiples facteurs, notamment l'absence de modèles expérimentaux adéquats et le manque de spécificité des traitements (antidépresseurs, antiépileptiques) qui n'agissent peut-être pas sur les mécanismes physiopathologiques les plus pertinents. Une prise en compte insuffisante de l'hétérogénéité clinique des syndromes de douleur neuropathique, tant dans les essais cliniques que dans la pratique clinique, pourrait expliquer l'échec des traitements.^{10,11}

Des recommandations françaises sur les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques des douleurs neuropathiques ont été publiées par Moisset et al. en 2020¹² à partir d'une revue systématique des études randomisées contrôlées en double aveugle portant sur au moins trois semaines de

⁹ Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetes Peripheral Neuropathy. ADA Clinical Compendia 2022;2022(1):1-32.

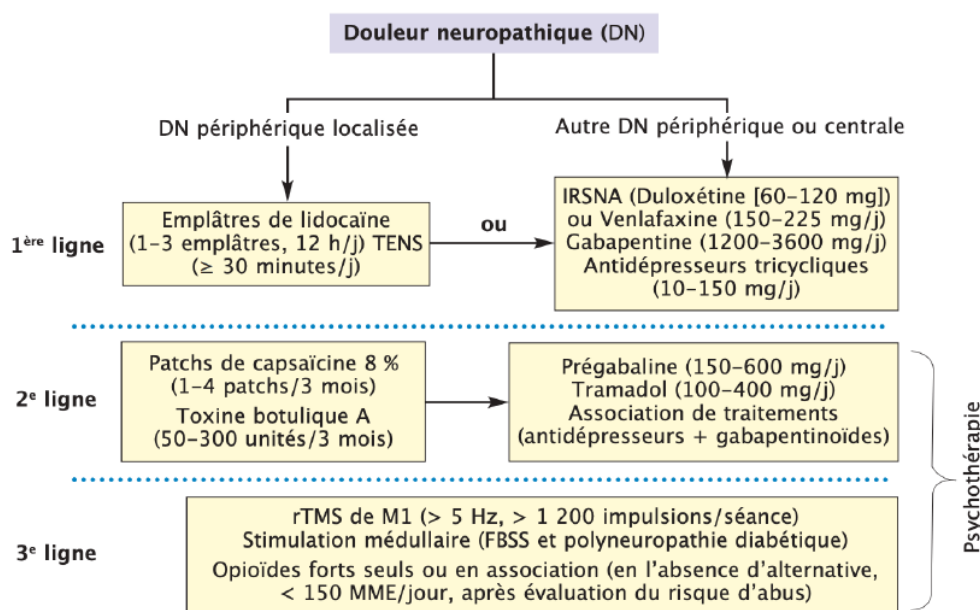
¹⁰ Attal N, Bouhassira D, Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. British Journal of Anaesthesia, 131 (1): 79e92 (2023).

¹¹ Bouhassira D, Attal N. Personalized treatment of neuropathic pain: where are we now? Eur J Pain 2023 Apr 28. <https://doi.org/10.1002/ejp.2120>.

¹² Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). 2020;176(5):325-52. L'élaboration de ces recommandations a été soutenue par la SFETD, la SFN et l'APNET.

suivi. Une recherche PubMed/MEDLINE et Embase a été réalisée en janvier 2018 et en août 2019. Les études en simple aveugle et les études ouvertes n'ont été considérées que pour les traitements pour lesquels l'application d'une méthodologie en double aveugle était jugée difficile ou impossible (psychothérapie, chirurgie). Pour les traitements pharmacologiques topiques ou oraux, la recherche a débuté en juin 2013, les données antérieures à 2013 étant fondées sur la dernière revue systématique avec méta-analyse publiée en 2015¹³. Pour les autres traitements, les articles antérieurement publiés dans MEDLINE depuis 1966 ont été évalués.

Le caractère localisé de la douleur neuropathique est l'un des éléments d'évaluation permettant d'orienter le choix du traitement. L'algorithme thérapeutique proposé par Moisset et al. est le suivant :



TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation ; FBSS : failed back surgery syndrom

Ces recommandations diffèrent à plusieurs titres des précédentes recommandations datant de 2010.

a) Dans les douleurs neuropathiques périphériques focales :

L'emplâtre de lidocaïne 5% et la stimulation électrique transcutanée (TENS) restent les traitements de première intention.

Deux nouveaux traitements pharmacologiques (les patches de haute concentration de capsaïcine et la toxine botulique) sont utilisables en deuxième intention par voie topique ou locale :

- Les patches de haute concentration de capsaïcine, commercialisés en France depuis 2011, ont fait l'objet de plusieurs études positives dans les douleurs neuropathiques périphériques et disposent d'une AMM dans cette indication.
- La toxine botulique A, dont l'efficacité est largement établie dans le traitement de la spasticité ou de la dystonie, a fait l'objet de plusieurs études positives récentes suggérant son efficacité par voie sous-cutanée dans les douleurs neuropathiques périphériques d'étendue limitée, mais ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

Ces deux nouveaux traitements ont un ratio efficacité/effets indésirables plutôt meilleur que celui des traitements systémiques et une efficacité rémanente d'environ trois mois après leur utilisation.

¹³ Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.

Tous ces traitements administrés par voie topique ou locale peuvent être administrés seuls ou en association avec des traitements systémiques.

b) Dans les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, focales ou diffuses :

La gabapentine et les antidépresseurs sont recommandés en première intention.

La prégabaline est désormais proposée en deuxième intention. La grande majorité des études contrôlées de la prégabaline depuis cinq ans sont négatives, et les études positives ont une taille d'effet très faible. L'efficacité et le profil d'effets indésirables de la prégabaline semblent bien moins favorables que ceux de la gabapentine selon une étude comparative en double insu réalisée dans la sciatique chronique. Enfin, de nombreuses études récentes depuis ces cinq dernières années ont fait état d'un risque d'usage détourné et de conduites addictives en lien avec l'utilisation de gabapentinoïdes, qui semble plus important avec la prégabaline. L'évaluation du risque d'abus et de mésusage est recommandé pour toute prescription de gabapentinoïdes.

Bien que la place des opioïdes reste inchangée dans l'algorithme thérapeutique (tramadol en deuxième intention, opioïdes forts en troisième intention), les préconisations concernant la surveillance du risque de mésusage à ces produits sont beaucoup plus strictes.

Chez le sujet âgé, en l'absence d'études spécifiques, les gabapentinoïdes, les emplâtres de lidocaïne et la duloxétine sont préconisés en première intention.¹⁴ Les avantages pharmacologiques d'un traitement local par rapport à un traitement systémique sont particulièrement intéressants pour les patients âgés, vulnérables dans un contexte de comorbidités et de polymédication.

La stimulation électrique transcutanée (TENS) est recommandée en première intention dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées. Cependant, l'accès à ce traitement reste difficile en France, celui-ci ne pouvant être prescrit que par une structure spécialisée dans la prise en charge des douleurs chroniques. Compte tenu de la facilité d'utilisation et de la sécurité d'emploi de cette technique de stimulation, ce traitement devrait pouvoir à terme être proposé en médecine de ville.

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive à haute fréquence du cortex moteur (rTMS) et la stimulation médullaire implantable sont recommandées en troisième intention ; les indications de la stimulation médullaire sont limitées aux radiculalgies chroniques postchirurgicales et à la polyneuropathie diabétique douloureuse. Le nombre de centres spécialisés proposant ces techniques reste limité en France.

Les psychothérapies telles que la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie de pleine conscience sont recommandées en deuxième intention en association avec les autres traitements (après une évaluation psychologique et psychopathologique permettant de repérer des antécédents psychiatriques et d'adapter la prise en charge au patient).

Compte tenu de la complexité de la douleur associée à la neuropathie périphérique diabétique et du risque élevé d'effets indésirables des agents pharmacologiques, en particulier lorsque des doses élevées sont nécessaires chez des patients présentant de multiples comorbidités, l'association de traitements est souvent justifiée.¹⁵

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de la réévaluation

Les comparateurs jugés cliniquement pertinents dans l'indication de QUTENZA « douleurs neuropathiques périphériques diabétiques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleurs » sont les traitements listés ci-après.

¹⁴ Pickering G, Marcoux M, Chapiro S, et al (2016). An algorithm for neuropathic pain management in older people. *Drugs Aging* 33:575-83.

¹⁵ Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med* 2023;12(2):390-398.

L'algorithme thérapeutique de Moisset et al. (2020) comprend les traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et interventionnels suivant :

➔ **Traitements médicamenteux indiqués ou recommandés dans les douleurs neuropathiques périphériques**

a) Traitements systémiques

- Antidépresseurs tricycliques :
 - clomipramine - ANAFRANIL (extension d'indication du 12/06/2001) - douleurs neuropathiques
 - imipramine - TOFRANIL (extension d'indication du 12/06/2001)
 - amitriptyline - LAROXYL (changement de libellé d'indication du 21/11/2005) - douleurs neuropathiques périphériques
- Antidépresseurs ISRS : duloxétine - CYMBALTA (extension d'indication du 04/07/2005) - douleur neuropathique diabétique
- Antiépileptiques :
 - carbamazépine - TÉGRÉTOL (extension d'indication du 09/07/2001) - douleurs neuropathiques
 - prégabaline - LYRICA (extension d'indication du 07/09/2006) - douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte
 - gabapentine - NEURONTIN (extension d'indication du 18/10/2006) - douleurs neuropathiques périphériques, telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte
- Antalgiques opioïdes

b) Traitements locaux

- Anesthésique local :
 - lidocaïne¹⁶ - VERSATIS 700 mg, emplâtre médicamenteux (laboratoire Grünenthal) - traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes chez l'adulte. Depuis le 23/01/2025, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) existe pour ce médicament dans l'indication « Traitement de la douleur neuropathique périphérique (DNP) ». Le CPC est valable pour une durée de trois ans.¹⁷
- Toxine botulinique de type A (injection sous-cutanée) :
 - Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs - administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

➔ **Traitements non-médicamenteux recommandés dans les douleurs neuropathiques périphériques**

¹⁶ La lidocaïne agit via le blocage non sélectif des canaux sodiques présents à la surface des petites fibres endommagées ou dysfonctionnelles. L'emplâtre de lidocaïne présente un double mode d'action : une action pharmacologique locale lors de la diffusion continue de la lidocaïne dans la peau, et une protection mécanique de l'emplâtre qui protège la zone hypersensible diminuant ainsi les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie.

¹⁷ <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-23-01-2025-etablissant-un-cpc-du-medicament-versatis-lidocaine-700mg-emplatre-medicamenteux>

- neurostimulation électrique transcutanée (TENS) prise en charge dans le cadre de douleurs chroniques¹⁸ (Avis CNEDiMTS du 07/10/2009) ;
- stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) du cortex moteur indiquée dans la prise en charge de la dépression résistante (Avis HAS du 21 juillet 2022)¹⁹ ;
- thérapie cognitivo-comportementale et thérapie pleine conscience, en association avec d'autres traitements.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, compte tenu de l'efficacité limitée et des effets indésirables des traitements pharmacologiques systémiques, ainsi que de l'accès limité à d'autres approches thérapeutiques des formes localisées, il persiste un besoin médical non couvert dans les douleurs neuropathiques périphériques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de QUTENZA 179 mg (capsaïcine), patch cutané dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique avait principalement reposé sur l'étude **STEP** comparative versus placebo réalisée chez 369 patients et l'étude **PACE** comparative versus traitement conventionnel (TC) réalisée chez 468 patients. Les principaux résultats de ces deux études déjà examinés en 2018 par la Commission (Avis CT du 07/02/2018) sont brièvement rappelés ci-après (cf. § 3.2.1.1). La Commission avait alors considéré que le SMR de la spécialité était insuffisant avec un rapport efficacité/effets indésirables mal établi au regard des alternatives disponibles.

À l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les publications de deux études :

- **CASPAR**, étude observationnelle rétrospective publiée en 2025 (cf. § 3.2.2.1),
- **Anand et al.**, étude randomisée en ouvert publiée en 2022 (cf. § 3.2.2.2).

Concernant la tolérance du produit, le laboratoire a fourni le dernier PSUR, le PGR actualisé (2021) et les derniers rectificatifs du RCP de la spécialité. La publication d'une étude d'utilisation qui n'apporte pas de nouvelle information pour l'évaluation du produit chez le patient diabétique a également été fournie ; cette étude ne sera pas détaillée (cf. § 3.4).

¹⁸ La prise en charge est assurée pour les patients souffrant de douleurs chroniques répondant aux conditions suivantes : - Insuffisance et/ou inadéquation des traitements médicamenteux, en présence : d'un bénéfice attendu par rapport aux risques médicamenteux et à la comédication (liés au terrain) ; d'un terrain polyopathologique ; d'une intolérance ou d'un refus des traitements médicamenteux - Présence d'un nombre suffisant de fibres myélinisées à stimuler et patient répondant à la neurostimulation (essai préalable) - Patient motivé et ayant une bonne capacité d'observance du traitement - Possibilité et capacité de former le patient à la technique.

¹⁹ Avis défavorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations (article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale) de l'acte de stimulation magnétique transcrânienne (protocole HF-G) dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Avis CT du 07/02/2018)

3.2.1.1 Étude STEP²⁰

L'examen du dossier d'inscription de QUTENZA 179 mg, patch cutané dans l'extension d'indication avait reposé sur l'étude STEP (février 2012 - février 2014) multicentrique (29 centres aux Etats-Unis), comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes d'efficacité de la capsaïcine 8%, patch cutané versus placebo chez des patients adultes diabétiques traités pour des douleurs neuropathiques depuis au moins un an.

À la visite d'inclusion, les doses de médicaments antalgiques conventionnels étaient stables depuis plus de 4 semaines. L'utilisation d'autres traitements (jusqu'à 2 médicaments de classes différentes - antidépresseurs et antiépileptiques) était permise à doses fixes. La moyenne des scores de douleur mesurés quotidiennement à l'aide de la question 5 du questionnaire BPI-DN²¹ sur une période de pré-inclusion de 12 jours (score de base) était supérieure ou égal à 4.

La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude était de 12 semaines. Le médecin chargé des évaluations cliniques était indépendant du médecin ou de l'infirmière chargé(e) de l'application du ou des patchs et des évaluations cutanées avant et après l'application du patch.

Au total, 369 patients (âge moyen 63 ans) ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir l'application pendant 30 minutes de 1 à 4 patchs de capsaïcine 8% (n = 186) ou de placebo (n = 183) au niveau de la zone douloureuse des pieds. Tous les patients ont été prétraités par un anesthésique topique (EMLA : lidocaïne 2,5%/prilocaine 2,5%) pendant 60 minutes avant l'application du patch. L'administration d'un opioïde ou d'un autre antalgique, d'action brève, était autorisée au cours de la procédure de traitement et jusqu'à 5 jours après l'application du patch. Aucune administration d'opioïde (par voie orale, transdermique ou parentérale) ou d'antalgique topique n'était autorisée dans les 7 jours précédant l'application du patch.

Les patients devaient rapporter quotidiennement leur score de douleur sur 24 heures. Le critère de jugement principal était la variation relative entre le score de base de la douleur et le score moyen mesuré sur la période de la semaine 2 à la semaine 8. Les visites d'évaluation étaient effectuées aux semaines 2, 4, 8, et 12 après l'application du traitement.

À l'inclusion, la durée moyenne des douleurs neuropathiques était de 5,8 (±4,0) ans dans le groupe capsaïcine et 5,7 (±4,0) ans dans le groupe placebo ; respectivement 67,2% et 72,1% des patients du groupe capsaïcine et du groupe placebo recevaient des antalgiques avant J1 : analgésiques (48,4% vs 55,2%), antiépileptiques (38,2% vs 44,8%), anti-inflammatoires/antirhumatismaux (24,7% vs 22,4%), agents topiques pour douleur articulaire/musculaire (24,7% vs 24,6%).

Parmi les 186 patients initialement traités par capsaïcine, 9 patients ont arrêté le traitement (perdus de vue n=2). Parmi les 183 patients initialement sous placebo, 8 patients ont arrêté le traitement [perdus de vue n=1, EI (hypertension) n=1]. Le nombre moyen de patchs administrés a été de 2,7 (±1,1) dans chacun des deux groupes.

²⁰ Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain 2017;18:42-53.

²¹ Brief Pain Inventory-Diabetic Neuropathy (BPI-DN) - Questionnaire abrégé sur la douleur pour la neuropathie périphérique diabétique. Le BPI-DN est une échelle d'évaluation numérique validée, remplie par le patient, qui évalue la sévérité de la douleur (échelle d'intensité), son impact sur le fonctionnement quotidien (échelle d'interférence) et d'autres aspects de la douleur (localisation de la douleur, soulagement par les médicaments) - 15 items cotés de 0 à 10 points. La question 5 du questionnaire évalue l'intensité de la douleur en général : 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer).

Au total, 76,3% des patients du groupe capsaïcine et 71,6% des patients du groupe placebo ont reçu un traitement antalgique concomitant : analgésiques (57,5% vs 57,4%), antiépileptiques (38,7% vs 44,8%), anti-inflammatoires/antirhumatismaux (30,6% vs 23,5%), agents topiques pour douleur articulaire/musculaire (30,1% vs 23,5%).

Un antalgique de secours pour des douleurs à l'application du patch a été administré chez 18,8% (n=35) des patients du groupe capsaïcine 8% et chez 5,5% (n=10) des patients du groupe placebo.

La réduction moyenne du score de douleur a été de -27,4% ($\pm 26,8\%$) sous capsaïcine 8% [6,6 ($\pm 1,4$) points à l'inclusion] versus -20,9% ($\pm 28,9\%$) sous placebo [6,4 ($\pm 1,5$) points à l'inclusion]. La capsaïcine 8% a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le score de douleur sur la période de la semaine 2 à la semaine 8 (LOCF, ITT) : $\Delta = -6,6\%$ (IC95% [-12,3% ; -0,8%]). Cependant, la taille Δ de l'effet prévue pour le calcul de la population de l'étude était de 12% (α bilatéral 5%, β 10%).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement ont été considérés comme exploratoires : pourcentages de patients répondeurs au traitement (réductions relatives du score de douleur supérieures à 30% et 50%), score d'interférence avec le sommeil (question 9F of the BPI-DN), délai de soulagement, impression de changement du patient (PGIC), auto-questionnaire de satisfaction du traitement, qualité de vie (EQ-5D). Les pourcentages de patients répondeurs sur la période S2 à S8 ont été respectivement de 39,8% (réduction relative supérieure à 30%) et 21,0% (réduction relative supérieure à 50%) pour la capsaïcine et respectivement de 32,8% et 18,0% pour le placebo.

Au moins un EI a été rapporté chez 46,8% des patients du groupe capsaïcine et 33,9% du groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les suivants : sensations de brûlure (14,0% vs 2,7%), douleurs (10,8% vs 5,5%), douleur au site d'application (9,7% vs 2,2%). Les EI ont été identifiés comme étant des réactions au site d'application dans 33,9% des cas sous capsaïcine et 8,2% des cas sous placebo. Ils ont été qualifiés de sévères chez 4 patients du groupe capsaïcine²² et 8 patients du groupe placebo ; les EI ont été qualifiés de graves chez 2 patients du groupe capsaïcine et 7 patients du groupe placebo.

L'effet de la capsaïcine 8% dans cette étude avait été jugé non cliniquement pertinent par la Commission.

3.2.1.2 Etude PACE (EudraCT Number: 2009-016458-42)²³

L'étude PACE réalisée entre novembre 2011 et février 2014 (71 centres, 11 pays) est une étude randomisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer (versus traitement conventionnel) la tolérance sur 12 mois d'applications répétées de patches de capsaïcine 8% associés à un traitement conventionnel (TC) optimisé à la discrétion de l'investigateur.

Le critère de jugement principal était la variation relative du score à l'échelle « *Norfolk Quality of Life Questionnaire for Diabetic Neuropathy* » (QOL-DN)^{24,25} entre l'inclusion et la fin de l'étude (non-

²² Reliés au traitement pour 3 patients : sensation de brûlure (n=2), douleur au site d'application (n=1)

²³ Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ 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 Neurol 2016;16:251.

Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179 mg capsaicin cutaneous patch): effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: an open-label, randomized controlled clinical trial. Curr Med Res Opin 2019;2: 388–401.

²⁴ Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, 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.

²⁵ Le questionnaire Norfolk (QOL-DN) est un auto-questionnaire conçu pour mesurer l'impact de la neuropathie diabétique sur la qualité de vie des patients. Les items 1 à 7 (partie I) constituent un simple inventaire des symptômes de la neuropathie. Les réponses positives sont cotées 1 et les réponses négatives cotées 0. Une réduction du score signifie une amélioration de la qualité de vie. Les questions 8 à 35 (partie II) concernent les activités de la vie quotidienne ; la plupart d'entre elles sont cotées sur une échelle de Likert à 5 points allant de 0 (« Pas de problème » ou « Pas du tout ») à 4 (« Problème grave » ou « Gravement »).

infériorité $\Delta=20\%$, β 90%, IC unilatéral 95%). Les évaluations et les visites en clinique étaient prévues tous les 2 mois (M2, M4, M6, M8, et M12). Les patients ne pouvaient pas recevoir plus de 7 applications de patchs de capsaïcine 8% au cours de l'étude.²⁶

Au total, 468 patients diabétiques (âge moyen 60 ans) ayant des douleurs neuropathiques ont été randomisés (1:1:1) dans l'étude : capsaïcine 30 min + TC (n=156), capsaïcine 60 min + TC (n=157), TC seul (n=155). L'ancienneté moyenne des douleurs neuropathiques chez ces patients était de 4 ans.

Les patients ont été prétraités par un anesthésique topique (EMLA : lidocaïne 2,5%/prilocaïne 2,5%) pendant 60 minutes avant l'application du ou des patchs.

Au cours de l'étude, 80 patients ont arrêté leur traitement :

- 24 arrêts dans le groupe capsaïcine 30 min (dont retrait de consentement n=10, EI n=7, manque d'efficacité n=3),
- 29 arrêts dans le groupe capsaïcine 60 min (dont retrait de consentement n=15, EI n=8, manque d'efficacité n=1),
- 27 arrêts dans le groupe TC seul (dont retrait de consentement n=19, EI n=3, violation de protocole n=3).

Les scores initiaux QOL-DN moyens étaient de 42,8 ($\pm 19,5$) dans le groupe capsaïcine 30 min + TC, 40,6 ($\pm 18,3$) dans le groupe capsaïcine 60 min + TC et 41,0 ($\pm 18,5$) dans le groupe TC seul. La variation relative du score QOL-DN entre l'inclusion et la fin de l'étude (LOCF) a été de -32,8% ($\pm 53,2\%$) dans le groupe capsaïcine 60 min + TC, -27,6% ($\pm 49,9\%$) dans le groupe capsaïcine 30 min + TC et de -6,7 % ($\pm 54,1\%$) dans le groupe TC seul. Les différences de variations versus TC seul (méthode des moindres carrés) ont été de :

- capsaïcine 30 min vs TC seul : -20,9% (IC90% [-31,7% ; -10,1%]),
- capsaïcine 60 min vs TC seul : -26,1% (IC90% [-36,8% ; -15,4%]).

Les scores initiaux de douleur BPI-DN moyens étaient de 5,6 ($\pm 1,3$) dans le groupe capsaïcine 30 min + TC, de 5,6 ($\pm 1,4$) dans le groupe capsaïcine 60 min + TC et de 5,5 ($\pm 1,3$) dans le groupe TC seul. Les variations moyennes des scores de douleur (BPI-DN) ont été de -1,9 ($\pm 1,8$) points dans le groupe capsaïcine 30 min, de -2,2 ($\pm 1,9$) points dans le groupe capsaïcine 60 min et de -0,9 ($\pm 1,7$) points dans le groupe TC seul.

La proportion de patients ayant eu recours à un traitement antalgique de secours après le traitement par capsaïcine 8% a été comparable entre les deux groupes traités par capsaïcine : capsaïcine 30 min (22,4%) et capsaïcine 60 min (29,9%).

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

Au total, 167 patients (53,2%) ont reçu 7 applications au cours des 12 mois de l'étude.

Les pourcentages d'événements qualifiés de « non sérieux » ont été de :

- 49,4% (77/156) dans le groupe capsaïcine 30 min, principalement au site d'application (douleur n=44, érythème n=12),
- 53,5% (84/157) dans le groupe capsaïcine 60 min, principalement au site d'application (douleur n=46, érythème n=14).

Les pourcentages d'événements qualifiés de sérieux ont été respectivement de 12,8% et 8,3% dans les groupes capsaïcine 30 min et capsaïcine 60 min.

²⁶ A noter que le RCP du produit mentionne qu'un intervalle minimum de 60 jours entre les applications doit être respecté.

Pour les auteurs de l'article, les résultats suggèrent l'absence de détérioration fonctionnelle après applications répétées de patches de capsaïcine. Ces résultats sont d'un niveau de preuve très limité compte tenu notamment du caractère ouvert de l'étude.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation chez le patient diabétique

La présente demande de réévaluation repose essentiellement sur les données de l'étude observationnelle CASPAR réalisée en Allemagne chez des patients adultes suivis pour des douleurs neuropathiques périphériques.

3.2.2.1 Etude CASPAR²⁷ (N° enregistrement : EUPAS1000000106)

L'étude CASPAR est une étude observationnelle longitudinale rétrospective dont l'objectif était d'évaluer la réponse à l'application répétée de patches de capsaïcine 8% dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées de différentes étiologies.²⁸ Les données sont issues du registre allemand sur le traitement de la douleur GPeR²⁹. Les patients sélectionnés, âgés de 18 ans et plus, avaient débuté un traitement par capsaïcine 8% entre janvier 2015 et décembre 2021 ; les données de ces patients avaient été collectées sur une durée minimale de suivi de 12 mois (jusqu'au 31 décembre 2022). Les évaluations avaient été obtenues à l'aide de questionnaires remplis par les patients au début du traitement et à intervalles de 12 (± 2) semaines (M3, M6, M9 et M12) immédiatement avant le traitement suivant, ou à la date prévue du traitement (± 2 semaines) chez les patients ayant arrêté le traitement.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs au traitement – défini par une réduction relative $\geq 30\%$ et/ou une réduction absolue ≥ 20 mm du score d'intensité moyen de la douleur mesurée sur une EVA (0-100 mm)³⁰ au cours des dernières 24 h – à 3 mois de l'application de capsaïcine. Plusieurs autres critères d'évaluation avaient été mesurés notamment : intensité de la douleur (la plus élevée, la plus faible) ; incapacité dans la vie quotidienne et qualité du sommeil (mPDI) ; qualité de vie (VR12) ; bien être général (MQHHF) ; dépression, anxiété et stress (DASS-12) ; détérioration de la qualité de vie due à la douleur (QLIP) ; symptômes de la douleur neuropathique (PDQ7), sévérité de la douleur (score de gravité de von Korff) ; modifications des traitements antalgiques concomitants.

Au total, les données de 2 574 patients (283 centres) atteints de neuropathie périphérique ont été recueillies : névralgie post-herpétique (37%), lésion nerveuse périphérique (19%), neuropathie périphérique diabétique (32%), autre neuropathie périphérique (11%).

Parmi ces patients, 826 patients (32,1%) avaient un diagnostic cliniquement confirmé de douleurs de neuropathie périphérique diabétique localement circonscrite (mains, pieds ou jambes) qui avait nécessité l'instauration d'un traitement par capsaïcine 8% selon une décision partagée par le médecin et le patient. Les patients inclus dans l'analyse avaient reçu au moins une application de capsaïcine 8%, avaient un suivi d'au moins 12 mois et au moins une mesure post-valeur initiale au cours de la période d'évaluation.

²⁷ Uberall MA, Kender Z, Quantel T et al. Progressive improvements in patient-reported outcomes with the high-concentration capsaicin patch: A retrospective cohort study in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (CASPAR study). *Journal of Diabetes and its Complications* 39 (2025) 109085.

²⁸ Amendement au protocole du 02/09/2023 (version 2) - Changement de l'objectif de l'étude, qui passe d'une analyse comparative de l'efficacité/tolérance par rapport aux traitements médicamenteux systémiques recommandés par les lignes directrices à une évaluation sur 52 semaines de l'efficacité et de la tolérance du patch cutané à base de capsaïcine 179 mg - Date d'extraction des données : 15/08/2023

²⁹ Registre national en ligne sur le traitement de la douleur développé par l'IFNAP (Institute for Neuroscience, Algesiology and Pediatrics, Nuremberg) dirigé par le Dr. M. Uberall et hébergé par la société O. Meany-MDPM. Les patients avaient été initialement échantillonnés de manière prospective et traités dans le cadre d'un contrat de soins intégrés de la société IMC (Integrative Managed Care) GmbH.

³⁰ Echelle visuelle analogique cotée de 0 (aucune douleur) à 100 mm (douleur aussi intense que le patient peut l'imaginer).

L'âge moyen de ces patients était de 66,8 ($\pm 13,1$) ans. L'ancienneté moyenne des douleurs était de 5,0 ($\pm 3,6$) ans. Le nombre initial moyen de traitements antalgiques était de 4,0 ($\pm 1,6$) : antidépresseurs (87,9%), antiépileptiques (70,1%), opioïdes forts (64,6%) et opioïdes faibles (16,6%). Les patients étaient traités pour des douleurs au niveau des pieds (60,3%), des mains (30,5%) ou des jambes (9,2%).

L'analyse des données a été réalisée sans imputation des valeurs manquantes ; La multiplicité des tests statistiques n'a pas été prise en compte.

Les pourcentages de patients ayant reçu deux, trois ou quatre applications étaient respectivement de : 79,1% (n = 653), 56,2% (n = 464) et 33,8% (n = 279).

Le pourcentage d'arrêts de traitement après une première application était de 20,9% (n=173). Les raisons de ces arrêts de traitement étaient les suivantes : inefficacité (30,6%), effets indésirables (15,6%), association des deux (16,2%), motif non renseigné (37,6%). Le pourcentage d'arrêts de traitement après une deuxième application est de 22,9% (n=189). À 6 mois, 43,8% des patients (n=362/826) avaient arrêté les applications de capsaïcine 8% pour : inefficacité (27,9%), effets indésirables (17,1%), association des deux (12,7%), motif non renseigné (42,3%). À 9 mois, 66,2% des patients avaient arrêté le traitement pour : inefficacité (26,1%), effets indésirables (19,2%), association des deux (11,0%), motif non renseigné (43,7%).

Le nombre moyen de patchs administrés par application a été de 2,2 ($\pm 1,1$) lors de la première application et est resté stable au cours des administrations suivantes.

Les pourcentages de patients répondeurs (diminution relative $\geq 30\%$ et/ou réduction absolue ≥ 20 mm du score d'intensité moyen de la douleur) chez les patients ayant reçu une application (n=826) et chez les patients ayant reçu deux applications (n=653) ont été respectivement de 45,4% et 89,3%. À 3 mois et 6 mois de suivi, les pourcentages de patients de la cohorte ayant obtenu une réduction relative $\geq 50\%$ du score d'intensité moyen de la douleur ont été respectivement de 1,9% et 34,7%. À 9 mois et 12 mois de suivi, ces pourcentages ont été respectivement de 54,2% et 55,6%.

L'intensité initiale moyenne de la douleur sur 24 h était de 57,5 ($\pm 18,2$) mm. À 3 mois et 6 mois de suivi, les scores moyens de la cohorte ont été respectivement de 42,4 ($\pm 14,7$) mm et 33,7 ($\pm 15,3$) mm. À 9 mois et 12 mois de suivi, ces scores moyens ont été respectivement de 29,6 ($\pm 17,4$) mm et 29,1 ($\pm 20,6$) mm.

Le nombre moyen de traitements antalgiques concomitants des patients de la cohorte à 3 mois était de 3,6 ($\pm 1,6$) : antidépresseurs (78,6%), antiépileptiques (63,4%), opioïdes forts (57,3%), et opioïdes faibles (14,0%). À 6 mois, ce nombre moyen était de 2,9 ($\pm 1,8$) : antidépresseurs (65,6%), antiépileptiques (53,6%), opioïdes forts (48,3%) et opioïdes faibles (11,8%). À 9 mois et 12 mois, ce nombre moyen était respectivement de 2,4 ($\pm 1,8$) et 2,4 ($\pm 1,9$).

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable après une, deux, trois et quatre application(s) ont été respectivement de 68,2%, 56,4%, 53,0% et 43%. Les EI ont été principalement des réactions au site d'application (douleur, erythème, sensation de brûlure).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide de l'échelle visuelle analogique EQ-5D.

3.2.2.2 Etude de Anand et al.³¹ (N° enregistrement : 2017-004746-17)

L'étude de Anand et al. réalisée entre août 2018 et avril 2021 est une étude monocentrique, randomisée en ouvert, réalisée chez des patients adultes diabétiques ayant des douleurs chroniques de neuropathie périphérique. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet de la capsaïcine 8% sur les troubles sensitifs et les lésions des fibres nerveuses chez des patients atteints de neuropathie périphérique douloureuse ou non.

L'un des critères d'évaluation était la variation du score d'intensité moyen de la douleur sur 24 heures, mesuré par le patient 2 fois par jour sur une échelle numérique à 11 points (0 à 10). Plusieurs autres critères cliniques ont été mesurés.³² Des biopsies cutanées ont été pratiquées avec mesures immunohistochimiques de marqueurs cutanés (PGP 9.5, GAP-43, facteur de von Willebrand) et mesures de densité des fibres nerveuses intra et sous épidermique. Aucun critère d'évaluation principal n'a été prédéfini. Les données ont fait l'objet d'une analyse avant-après ; la multiplicité des tests n'a pas été prise en compte.

Au total, 75 patients ayant une neuropathie périphérique distale diabétique d'ancienneté supérieure ou égale à 1 an ont participé à l'étude. À l'inclusion, la moyenne des scores de douleur des patients douloureux, recueillis au cours d'une période de pré-sélection de 7 jours était d'au moins 4 points. Les participants non douloureux inclus dans l'étude (n=25) recevaient tous l'application d'un patch de capsaïcine 8% de 30 minutes.

Les patients ayant des douleurs ont été randomisés (2:1) dans l'étude et recevaient :

- l'application d'un patch de capsaïcine 8% pendant 30 minutes (au niveau des deux pieds jusqu'à la partie distale du mollet) associé à un traitement conventionnel (n=32),
- ou un traitement conventionnel seul (n=18).

Onze patients ont arrêté le traitement avant 3 mois : capsaïcine 8% + TC (5 patients perdus de vue), TC seul (6 patients perdus de vue).

L'analyse des données a été effectuée chez les patients ayant réalisé les tests à 3 mois : capsaïcine 8% + TC (n=25) ; TC seul (n=12). Chez ces patients, la douleur à l'inclusion était décrite comme étant une sensation de brûlure (64%), une douleur de crampe (6%), une douleur aiguë (11%), vive (6%), lancinante (6%) ; 29/37 patients étaient traités pour leurs douleurs neuropathiques par des traitements systémiques (prégabaline, duloxétine, amitriptyline, gabapentine, AINS, opioïdes, ou associations). Aucun patient ne recevait de traitement topique.

À l'inclusion, les moyennes des scores de douleurs spontanées étaient de 7,1 ($\pm 0,3$) dans le groupe capsaïcine 8% + TC et de 8,1 ($\pm 0,5$) dans le groupe TC seul. L'analyse avant-après des données chez les patients douloureux a montré une diminution du score de douleur moyen à 3 mois (par rapport à la valeur initiale) de : -1,87 points dans le groupe capsaïcine 8% + TC (n=25) et de -0,58 points dans le groupe TC seul (n=12).

Aucune donnée de tolérance n'a été renseignée.

³¹ Anand P, Privitera R, Donatien P, Fadavi H, Tesfaye S, Bravis V, Misra VP. Reversing painful and non-painful diabetic neuropathy with the capsaicin 8% patch: clinical evidence for pain relief and restoration of function via nerve fiber regeneration. *Front Neurol* 2022;13:998904. Rapport d'étude clinique non disponible

³² Score d'atteinte neuropathique des membres inférieurs (NIS-LL), score de douleur du questionnaire de McGill abrégé (SF-MPG-2), impression globale de changement du patient (PGIC), tests de sensibilité QST (seuils de perception vibratoire, thermique, du toucher).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données du PGR

Au 3 mai 2018, 2 848 sujets [neuropathie liée au VIH, névralgie post-herpétique, neuropathie périphérique diabétique (590 patients)] ont été exposés à la capsaïcine 179 mg, patch cutané dans le monde dans le cadre de 18 études cliniques.

Parmi ces études, 9 étaient des essais contrôlés ou en partie contrôlés en double aveugle. Au total, 467 patients ont reçu au moins 4 patchs cutanés de capsaïcine 179 mg et 732 patients ont été suivis plus 48 semaines.

Depuis 2009, 711 359 patchs de capsaïcine 179 mg ont été vendus jusqu'en avril 2020 (IMS MIDAS Quantum data). Sur la base d'une exposition moyenne de 4,26 patchs par an par patient³³, l'estimation de l'exposition cumulée est de 166 986 patient-années.

Le résumé des risques du PGR de QUTENZA 8% patch (capsaïcine) - version 19.2 (approuvée le 28 janvier 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions au site d'application Exposition accidentelle Élévation transitoire de la pression artérielle Réduction temporaire de la sensibilité Brûlure du second degré
Risques importants potentiels	Perte des fonctions neurosensorielles après des traitements répétés Utilisation hors AMM sur la tête ou le visage
Informations manquantes	Aucune

3.3.2 Rapport PSUR (16 mai 2016 - 15 mai 2021)

Au 15 mai 2021, QUTENZA est enregistré dans 41 pays et commercialisé dans 32 pays. Grünenthal est le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité dans l'Union Européenne, au Royaume-Uni et en Suisse. Averitas est le titulaire de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Au total, 56 volontaires sains et un total estimé de 4 111 sujets ont été recrutés dans le programme de développement du produit. Parmi eux, 2 848 sujets ont reçu un traitement par patch de capsaïcine.

Au total, 844 346 patchs de QUTENZA ont été vendus entre le 1er avril 2010 et le 30 avril 2021, ce qui correspond à une exposition cumulée estimée de 198 203 patients ; 476 437 patchs ont été vendus entre le 1er mai 2016 et le 30 avril 2021, ce qui correspond à une exposition cumulée estimée de 111 840 patients.

Au cours de la période considérée, aucune nouvelle donnée issue d'essais cliniques randomisés contrôlés n'a été rapportée.

3.3.3 Les données du RCP

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

³³ Nombre moyen d'applications par an par patient : 2,82 ; nombre moyen de patchs utilisés par application : 1,51

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 (NDP), 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 : [...] 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.

Surveillance et prise en charge des réactions au site d'application : Les réactions locales et transitoires au niveau du site d'application, tels que brûlure, douleur, érythème et prurit sont fréquentes voire très fréquentes. De plus, des cas de brûlures, y compris des brûlures au deuxième et au troisième degré ont été rapportés chez des patients traités avec des patchs de capsaïcine. [...]

Exposition involontaire : L'exposition non intentionnelle à la capsaïcine peut causer une irritation des yeux, des muqueuses, des voies respiratoires et de la peau chez les patients et les professionnels de santé. Les professionnels de santé doivent s'assurer que les mesures de protection recommandées telles que décrites dans la rubrique 4.2 sont appliquées de façon appropriée. [...]

Augmentation de la pression artérielle : L'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle (en moyenne < 8,0 mm Hg) pendant et juste après l'application de Qutenza. [...] 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 (par exemple par application d'une compresse froide) ou des antalgiques par voie orale.

Gel nettoyant : Le gel nettoyant pour Qutenza contient du butylhydroxyanisole pouvant provoquer des réactions cutanées locales (telles qu'une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.8 Effets indésirables

- très fréquents ($\geq 1/10$) : douleur et érythème au site d'application
- fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : sensation de brûlure ; augmentation transitoire de la pression artérielle ; toux ; nausées ; prurit ; douleurs des extrémités ; spasmes musculaires ; prurit, papules, vésicules, œdème, gonflement et sécheresse au site d'application ; œdème périphérique.

Annexe II - D. Conditions de restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament - Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec les autorités nationales compétentes des modalités d'un programme de formation pour les professionnels de santé et mettra ce programme en œuvre à l'échelle nationale avant le lancement :

- recommandations relatives aux mesures générales pour la manipulation et l'élimination de QUTENZA ;
- instructions relatives à l'application de QUTENZA ;
- avertissements et mesures de précaution (réaliser un examen visuel des pieds avant chaque application de QUTENZA et lors des visites cliniques ultérieures afin de détecter d'éventuelles lésions cutanées liées à une neuropathie sous-jacente et à une insuffisance vasculaire **chez les patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse**, être conscient du risque de réductions de la fonction sensorielle généralement mineures et temporaires, évaluer, avant de

commencer le traitement par QUTENZA, le risque d'événements indésirables cardiovasculaires, avertir les patients du risque de réactions locales liées au traitement, ...).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

L'étude rétrospective française de Treillet (2023)³⁴ réalisée chez des patients ayant été traités par patchs de capsaïcine 8% dans le Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur de l'hôpital Lariboisière entre le 1er juillet 2013 et le 2 décembre 2020 ne sera pas décrite. Seuls 3,8% des patients inclus dans cette étude sont des patients diabétiques.

3.5 Modification du parcours de soins

QUTENZA 179 mg, patch cutané est prescrit, dispensé et administré exclusivement au cours d'une hospitalisation. Il n'est donc pas disponible pour les patients ambulatoires.

Des précautions sont à prendre par le personnel soignant avant la manipulation et pendant l'administration du traitement ; l'utilisation de gants en nitrile lors de la manipulation des patchs et du nettoyage des zones traitées ainsi que le port d'un masque et de lunettes de protection sont recommandés. L'administration du produit doit avoir lieu dans une zone de soin correctement ventilée afin de réduire le risque d'exposition professionnelle.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Un essai clinique de phase III (RISE) multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles est en cours. L'étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'application topique répétée de capsaïcine 8% versus capsaïcine 4% chez des patients ayant une douleur neuropathique post chirurgicale d'intensité modérée à sévère (données attendues pour 2026).

4. Discussion

En 2015, sur la base des études STEP et CAPE, le CHMP a conclu à une efficacité de la capsaïcine 8% dans la polyneuropathie diabétique comparable à celle observée dans les indications déjà approuvées, avec un profil de tolérance similaire. Le RCP du produit avait été mis à jour afin de souligner l'importance chez les patients diabétiques du risque cardiovasculaire, de réduction de la fonction sensorielle et de lésions cutanées.

La capsaïcine 8% est un traitement topique actuellement recommandé en seconde intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées (cf. § 2.2).

³⁴ Treillet E. et al. Gestion de la douleur induite et tolérance de patch de capsaïcine 8 % : une analyse rétrospective de 1235 applications. Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement 24 (2023) 16-22.

L'efficacité de la capsaïcine 8% chez le patient diabétique repose essentiellement sur les données de l'étude STEP randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance d'une application unique du produit. L'effet du traitement observé versus placebo avait été jugé non cliniquement pertinent (Avis CT du 07/02/2018).

L'administration de QUTENZA 179 mg, patch cutané doit être réalisée sous supervision médicale. Des effets indésirables au site d'application sont fréquemment décrits, voire très fréquemment décrits (sensation de brûlure, douleurs, érythème, prurit) ; l'application peut nécessiter un prétraitement par un anesthésique topique ou par un antalgique par voie orale. Les patients souffrant de douleurs pendant et après l'application du patch doivent recevoir un traitement de soutien tel qu'un refroidissement local ou un antalgique par voie orale. Des augmentations transitoires de la pression artérielle sont également observées ; une attention particulière doit être apportée chez le patient diabétique présentant des comorbidités. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, un examen visuel minutieux de l'état cutané doit être réalisé avant chaque application du patch. Après le retrait du patch, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la zone traitée ; ce gel contient du butylhydroxyanisole pouvant provoquer des réactions cutanées locales (telles qu'une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

À l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a déposé les données publiées de deux études résumées dans le présent avis (cf. § 3.2.2).

- L'étude CASPAR évaluant la réponse à l'application répétée de patches de capsaïcine 8% dans les douleurs de neuropathies périphériques localisées présente les limites méthodologiques inhérentes aux études observationnelles rétrospectives.
- L'étude de Anand et al. évaluant l'effet de la capsaïcine 8% associé à un traitement conventionnel à l'aide de divers critères (tests sensitifs, mesure immunohistochimique de marqueurs cutanés...), sans hypothèse prédéfinie ni ajustement de la multiplicité des tests, est une étude exploratoire.

Ces deux études sont de faible qualité méthodologique et présentent un fort risque de biais ; les résultats de l'analyse non comparative de l'étude CASPAR et de l'analyse avant-après de l'étude de Anand et al. sont difficilement interprétables. Les données recueillies ne permettent pas d'apprécier la place de la capsaïcine 8% dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques chez le patient diabétique, notamment par rapport aux autres traitements recommandés dans les douleurs localisées, pharmacologiques ou non. Par ailleurs, plus de 40% des patients ont arrêté le traitement par capsaïcine après deux applications au cours de l'étude CASPAR, principalement en raison d'effets indésirables et/ou de manque d'efficacité.

L'hypothèse selon laquelle un traitement répété par patch de capsaïcine 8% pourrait avoir des effets cumulatifs et des propriétés neurorégénératives reste à démontrer.³⁵

Ce traitement est prescrit, dispensé et administré exclusivement au cours d'une hospitalisation par des professionnels formés à son utilisation au sein de centres anti-douleur.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance de QUTENZA 179 mg, patch cutané, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des patients ayant des douleurs neuropathiques périphériques localisées d'origine diabétique n'est à ce jour pas démontré.

³⁵ Freynhagen et al. (2025, Januray 29). Narrative review of the efficacy and safety of the high-concentration (179mg) capsaicin patch in peripheral neuropathic pain with recommendations for clinical practice and future research. Pain Rep.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans les recommandations françaises publiées par Moisset et al. (2020)³⁶, l'utilisation des médicaments topiques est faiblement recommandée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

Les traitements de première intention pour les douleurs neuropathiques périphériques focales comprennent :

- les emplâtres de lidocaïne, 1 à 3 emplâtres selon l'intensité de la douleur, 12 heures par jour ;
- la stimulation électrique transcutanée (TENS), remboursés en France s'ils sont prescrits par des unités spécialisées dans le traitement de la douleur.

Les effets indésirables sont principalement des irritations cutanées ou des réactions allergiques localisées.

Les traitements de deuxième intention pour les douleurs neuropathiques périphériques focales comprennent, si la zone douloureuse est peu étendue :

- les patchs de capsaïcine à forte concentration (1 à 4 patchs selon l'intensité de la douleur, appliqués pendant 30 minutes sur les pieds ou 60 minutes sur les autres parties du corps). Les principaux effets indésirables comprennent une sensation de brûlure aiguë après l'application (qui peut être atténuée par l'application de froid), des rougeurs et des gonflements. De rares cas d'hypertension artérielle ont été signalés en raison de la douleur aiguë provoquée par l'application ; les patients doivent donc être surveillés pendant au moins une heure après l'application ;
- la toxine botulique A (jusqu'à 300 unités par voie sous-cutanée dans la zone douloureuse, en fonction de l'intensité de la douleur). Les effets indésirables consistent principalement en une douleur liée à l'injection.

Ces deux médicaments ont un usage exclusivement hospitalier (en hôpital de jour pour la capsaïcine).

Tous ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association avec des médicaments systémiques (consensus d'experts) et doivent être privilégiés chez les patients présentant une zone douloureuse limitée, une sensibilité résiduelle (c'est-à-dire une absence d'anesthésie totale à la stimulation thermique ou mécanique de la zone douloureuse) et une allodynie mécanique pour la toxine botulique A.

En 2022, l'algorithme thérapeutique sur le traitement des polyneuropathies sensitivo-motrices diabétiques publié par un consensus d'experts internationaux³⁷ recommande l'utilisation de la capsaïcine 8% en troisième intention, en association aux traitements systémiques. La place de la lidocaïne n'a pas été considérée dans l'indication. L'AACE (American Association of Clinical Endocrinology)³⁸ recommande la prégabaline, la duloxétine et les patchs de capsaïcine 8% dans la prise en charge de la douleur neuropathique diabétique mais mentionne également la gabapentine et certains

³⁶ Moisset et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). 2020 May;176(5):325-352.

³⁷ Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al.. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Research and Clinical Practice 2022 :1-23.

³⁸ Blonde L. et al. Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. Endocr Pract. 2022 October ; 28(10): 923-1049.

antidépresseurs tricycliques. Pour l'ADA (American Diabetes Association)³⁹, les traitements topiques proposés pour traiter la neuropathie périphérique diabétique douloureuse ne sont pas largement utilisés car la zone de douleur neuropathique peut être étendue, touchant non seulement les deux pieds, mais aussi les membres inférieurs, généralement sous le genou. La capsaïcine 8% serait associée à moins d'effets indésirables centraux que les médicaments par voie orale⁴⁰ mais son utilisation a été limitée en raison de la nécessité d'applications fréquentes et de la sensation de brûlure ou de douleur, parfois importante, que ressentent souvent les patients au site d'application du patch. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant des lésions cutanées actives et nécessite une infrastructure appropriée.

Le groupe d'intérêt sur la douleur neuropathique de l'IASP (International Association for the Study of Pain - NeuPSIG) a émis récemment une recommandation (de niveau faible) pour l'utilisation en seconde intention des traitements topiques (emplâtres de lidocaïne 5% et patches de capsaïcine 8%) dans les douleurs neuropathiques périphériques de zones localisées mais indique que ces traitements locaux pourraient être des traitements appropriés en première intention chez des patients vulnérables (patients âgés, multiples comorbidités, polypharmacie).⁴¹

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (§ 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (§ 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les traitements recommandés dans la prise en charge d'une douleur neuropathique périphérique localisée, tout particulièrement les traitements locaux (médicamenteux ou non). Ces traitements peuvent être administrés seuls ou associés à des traitements systémiques dans le cadre d'une prise en charge multimodale de ces douleurs.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les douleurs sont les plus fréquentes manifestations neurologiques des troubles sensitifs des neuropathies diabétiques. Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, elles peuvent entraîner une altération de la qualité de vie et avoir un retentissement psychosocial important.
- ➔ QUTENZA 179 mg, patch cutané, est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste dans les neuropathies périphériques localisées et reste à préciser par rapport aux traitements disponibles (pharmacologiques ou non).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention pour les douleurs neuropathiques périphériques localisées.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

³⁹ Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetes Peripheral Neuropathy. ADA Clinical Compendia 2022;2022(1):1-32.

⁴⁰ Van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. Clin Ther 2017;39:787-803.e18

⁴¹ Soliman N., Moisset X., Ferraro MC et al. (2025). Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol.

- de la gravité de la neuropathie périphérique et de sa prévalence chez le patient diabétique ;
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements médicamenteux ou non dans la prise en charge de la neuropathie diabétique ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie ou sur l'organisation des soins ;

QUTENZA 179 mg (capsaïcine), patch cutané, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUTENZA 179 mg (capsaïcine), patch cutané, est faible dans les douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de QUTENZA 179 mg (capsaïcine), patch cutané, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve des études d'efficacité et de la faible quantité d'effet observée versus placebo chez le patient diabétique ;
- de l'absence de données comparatives versus les autres traitements notamment à visée locale disponibles dans la neuropathie périphérique chez ces patients ;
- de la fréquence des effets indésirables observés à l'application du patch de capsaïcine 8% ;

la Commission considère que QUTENZA 179 mg (capsaïcine), patch cutané, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.

5.5 Population cible

QUTENZA 179 mg, patch cutané, est un indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées, seul ou en association avec d'autres traitements à visée antalgique.

Le cumul mobile annuel⁴² à l'hôpital de QUTENZA 179 mg, patch cutané, peut nous renseigner sur les consommations hospitalières de cette spécialité topique. Ce cumul annuel jusqu'en septembre 2025 s'élève à 133 408 unités communes de dispensation. Sur la base de 2,82 applications par an par patient, à raison de 1,51 patchs utilisés par application (§ 3.3.1), l'exposition cumulée à QUTENZA 179 mg, patch cutané, est actuellement évaluée à 31 316 patients par an.

⁴² Cumul mobile annuel : Somme des unités vendues sur les 12 derniers mois

En France, les neuropathies périphériques toucheraient environ 2,4% de la population générale, soit près de 1,6 million de personnes.⁴³ Les causes des neuropathies périphériques sont multiples et parfois intriquées. Dans une étude observationnelle transversale réalisée en Europe⁴⁴ portant sur 600 patients ayant des douleurs de neuropathie, principalement suivis par des médecins généralistes, près de 30% des neuropathies périphériques étaient d'origine diabétique.⁴⁵ Les douleurs liées à une polyneuropathie périphérique affecteraient jusqu'à 30% des patients diabétiques.⁴⁶ Le nombre de patients diabétiques ayant des douleurs neuropathiques périphériques peut ainsi être estimé à 150 000. Le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par QUTENZA est plus restreint puisque ce traitement est indiqué dans les douleurs localisées et en seconde intention. Par ailleurs, la spécialité est d'usage exclusivement hospitalier.

Compte tenu de ces données et de l'exposition cumulée annuelle à la spécialité, l'estimation maximale de la population cible de QUTENZA 179 mg dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques est de 100 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴³ Hughes RAC. Peripheral neuropathy. BMJ 2002;23:466-9.

⁴⁴ n=103 patients en France

⁴⁵ McDermott AM et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey European Journal of Pain 10 (2006) 127-135.

⁴⁶ Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. PLoS One. 2013 Sep 13;8(9):e74195.