



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

6 octobre 2010

#### **VERSATIS 5 %, emplâtre médicamenteux**

- Emplâtre médicamenteux en sachet (Papier/PE/Aluminium/Copolymère acide méthacrylique), boîte de 5. (CIP 382 852-1).
- Emplâtre médicamenteux en sachet (Papier/PE/Aluminium/Copolymère acide méthacrylique), boîte de 20 (CIP : 382 854-4)
- Emplâtre médicamenteux en sachet (Papier/PE/Aluminium/Copolymère acide méthacrylique), boîte de 30 (CIP : 382 856-7)

#### **Laboratoires GRUNENTHAL**

Lidocaïne

Liste II

Date de l'AMM initiale (par reconnaissance mutuelle) : 5 décembre 2007  
(Ce médicament pouvait être prescrit en France aux patients sous le régime des ATU nominatives et de l'ATU de cohorte depuis février 2007).

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical (ASMR).

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

Lidocaïne<sup>1</sup>

Chaque emplâtre médicamenteux<sup>2</sup> (de taille 10 cm x14 cm) contient 700 mg (5% m/m) de lidocaïne (soit 50 mg de lidocaïne par gramme de base adhésive).

### 1.2. Indication

« VERSATIS 5% est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ) ».

### 1.3. Posologie

Adultes et sujets âgés : « les emplâtres sont appliqués sur la zone douloureuse une fois par jour pendant une période maximale de 12 heures par 24 heures. Au total, 3 emplâtres au maximum en même temps peuvent être utilisés.

L'efficacité du traitement sera évaluée au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement sera interrompu en cas d'inefficacité ou si l'amélioration n'est due qu'au seul effet protecteur de l'emplâtre sur la peau<sup>3</sup> car les risques potentiels liés au traitement peuvent l'emporter sur les bénéfices attendus. Le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires ou bien pour allonger la période de 12 heures sans emplâtre.

En l'absence de données, l'utilisation de VERSATIS 5 % n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. »

Modalités d'administration : « l'emplâtre doit être appliqué tel quel, sur une peau sèche et non irritée (après cicatrisation des vésicules de zona) ». « Les poils de la zone concernée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser) ». L'emplâtre ne doit pas être appliqué plus de 12 heures. « Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de l'emplâtre suivant. »

Note. Le RCP précise (mises en garde et précautions d'emploi) que :

« - Versatis 5 % ne doit pas être appliqué sur des muqueuses ; le contact de l'emplâtre avec l'œil doit être évité. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère.

- L'emplâtre contient du propylène glycol qui peut causer une irritation de la peau. Il contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois retardées). »

<sup>1</sup> Selon le RCP, au cours des études cliniques, la lidocaïne appliquée localement (VERSATIS 5 %) a montré un effet antalgique local. Le mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur.

<sup>2</sup> Caractéristiques de l'emplâtre : emplâtre blanc d'hydrogel avec une base adhésive, collé à un support non-tissé de téréphtalate de polyéthylène embossé "lidocaïne 5 %" et recouvert d'un film protecteur de téréphtalate de polyéthylène.

<sup>3</sup> Un rectificatif AMM du 24 février 2010 précise désormais qu'« un traitement au long cours avec VERSATIS 5% n'est justifié que dans le cas où un bénéfice thérapeutique est observé pour le patient » car « Les risques potentiels liés au traitement peuvent l'emporter sur les bénéfices attendus. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1 Classement ATC (2010) :

N : Système nerveux central  
N01 : Anesthésique  
N01B : Anesthésique local  
N01BB : Anesthésique local à liaison amide  
N01BB02 : Lidocaïne

### 2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : néant.

Rappel

D'autres spécialités pharmaceutiques à base de lidocaïne destinées à être appliquées sur la peau sont disponibles mais elles ne sont pas indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs chroniques neuropathiques. Il s'agit des spécialités :

- EMLAPATCH 5%, pansement adhésif cutané à 5 % (lidocaïne + prilocaïne) indiquée dans le cadre de l'anesthésie par voie locale de la peau saine.
- EMLA 5% crème (lidocaïne) indiquée pour l'anesthésie par voie locale de la peau saine, pour l'anesthésie des muqueuses génitales chez l'adulte, et pour l'anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une détersion mécanique longue et douloureuse.

### 2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- Médicaments indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte, ce qui inclut les douleurs post-zostériennes :

Des antiépileptiques et des antidépresseurs<sup>4</sup> tricycliques :

DCI	NOM DE MARQUE	Libellé AMM de l'indication
Gabapentine	NEURONTIN	douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.
Prégabaline	LYRICA	douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte
Carbamazépine	TEGRETOL	traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte
Imipramine	TOFRANIL	douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte/ Algies rebelles
Amitriptylyne	LAROXYL	douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
Clomipramine	ANAFRANIL	douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- Médicaments indiqués dans le traitement des algies rebelles ou chroniques chez l'adulte, dont les opioïdes.

<sup>4</sup> La duloxétine (CYMBALTA) est indiquée dans le « traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte. »

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de VERSATIS 5 % a été évaluée dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes avec allodynie.

#### 3.1. Rappel des conclusions de l'avis précédent (mai 2008)

Cet avis a été rendu sur la base des résultats de deux études contrôlées versus placebo (les études KF10004/H32<sup>5</sup> et KF10004/01), des données relatives à l'utilisation de VERSATIS dans le cadre de l'ATU de cohorte, les résultats d'une méta-analyse Cochrane<sup>6</sup> des études cliniques de la lidocaïne 5% en application cutanée locale et ceux d'une revue systématique<sup>7</sup> des traitements symptomatiques des douleurs neuropathiques post-herpétiques (dont la lidocaïne 5% en application cutanée).

La conclusion de la Commission était que « l'efficacité de VERSATIS 5 % a été établie en comparaison au placebo dans deux études cliniques dans le traitement symptomatique de l'allodynie liée aux douleurs neuropathiques post zostériennes. VERSATIS 5% n'a pas été étudié dans d'autres douleurs neuropathiques. Par rapport au placebo, le soulagement de ces douleurs après application cutanée locale de 5% de lidocaïne a été faible. Selon une méta-analyse Cochrane de 2007 des études contrôlées versus placebo de qualité méthodologique acceptable ayant évalué la lidocaïne 5% en application cutanée locale, le niveau de preuve documentant l'efficacité de la lidocaïne dans le traitement des douleurs post-zostériennes chez l'adulte est limité et la taille de l'effet antalgique établie est faible. L'efficacité de VERSATIS 5% n'a pas été évaluée en comparaison à celle d'autres médicaments indiqués dans cette situation clinique : antidépresseur tricyclique, antiépileptique ou opioïde per os notamment. La place de VERSATIS 5% emplâtre dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle repose actuellement sur l'avis des experts. L'application cutanée locale de lidocaïne 5% semble bien tolérée chez la majorité des patients des études cliniques. Le risque de réactions locales importantes dues à la lidocaïne ou aux excipients de l'emplâtre de VERSATIS semble faible et la survenue d'effets indésirables systémiques peu probable. »

#### 3.2. Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude clinique de non infériorité, l'étude KF10004/03. Il s'agit d'une étude contrôlée en groupes parallèles, randomisée, ouverte d'une durée de 4 semaines : l'efficacité et la tolérance de VERSATIS ont été comparées à celles de la prégabaline (LYRICA) chez des patients ayant des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ) et des neuropathies liés au diabète (hors AMM).

Les patients inclus, âgés de plus de 18 ans, avaient des DPZ évoluant depuis plus de 3 mois avec un score moyen d'intensité de la douleur - calculée sur les 3 derniers jours avant la visite de randomisation - supérieur à 4 sur l'échelle numérique NRS-3<sup>8</sup>. Les patients ont été revus à J14 et J28. Les patients ayant une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/mn n'ont pas été inclus.

5 Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves neuralgia more effectively than a vehicle topical patch : results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999;80:533-8.

6 Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2.

7 Hempenstall K. et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia : a quantitative systematic review. *Plos Med* 2005;2(7):164.

8 Les patients ont évalué chaque soir leur douleur des dernières 24H à l'aide de l'échelle numérique NRS (Numerical Rating Scale) à 11 points. La NRS était cotée de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable).

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit un emplâtre de VERSATIS par jour (à laisser en place 12 h maximum) pendant 28 jours ;
- soit la prégabaline per os : 150 mg/j en 2 prises la 1ère semaine et 300 mg/ la seconde. Si après deux semaines, le patient ressentait toujours une douleur d'intensité supérieure à 4 à l'échelle NRS-3, la posologie pouvait être augmentée à 600 mg/j les 2 semaines suivantes.

Les traitements antalgiques de secours autorisés étaient le paracétamol (2g/j maximum) et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. L'électrostimulation transcutanée n'était pas autorisée durant l'étude.

Le critère principal d'efficacité a été le taux de répondeurs à 4 semaines, défini par une réduction d'au moins 2 points sur 11 à l'échelle NRS-3 par rapport à l'inclusion ou une valeur absolue de la NRS-3  $\leq 4$  à 4 semaines. Tous les patients ayant interrompu prématurément le traitement ont été considérés comme non répondeurs.

La borne de non infériorité a été fixée à -8% avec un seuil de significativité unilatéral de 2,5% pour l'ensemble des patients sur le critère principal (taux de répondeurs à 4 semaines). Pour conclure à la non infériorité de VERSATIS par rapport à la prégabaline, la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % ou bilatéral à 95 % de la différence entre le taux de répondeurs dans le groupe VERSATIS à J28 et celui dans le groupe Prégabaline à J28] devait être supérieure à - 8%.

## Résultats

Seuls les résultats concernant les DPZ sont analysés dans l'avis : en effet, la randomisation a été stratifiée selon l'indication et VERSATIS n'a pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques liés au diabète.

Sur les 148 patients sélectionnés dans 33 centres en Europe, la randomisation a concerné 98 d'entre eux répartis comme suit : 50 dans le groupe VERSATIS et 48 dans le groupe prégabaline. Parmi eux, 24 patients sont sortis prématurément l'étude : 7 dans le groupe VERSATIS, 17 dans le groupe prégabaline. Les patients des deux groupes étaient comparables pour l'âge moyen (64,5 ans +/- 12,16, la durée moyenne des douleurs (36,1 mois +/- 58,41), le siège et l'intensité moyenne de la douleur (6,6 à 6,7 +/- 1,3) incluant la sévérité de l'allodynie. Plus de 70% des patients prenaient des antalgiques appartenant à l'un des trois paliers de l'échelle OMS de la douleur (36,7% d'entre eux recevaient un opioïde).

Moins de 20% recevait un antidépresseur ou un antiépileptique.

Après 4 semaines de traitement, le taux de répondeurs a été de 62,2 % (28/45) dans le groupe VERSATIS et de 46,5% (20/43) dans le groupe prégabaline, soit une différence en faveur de VERSATIS de 15,7 % (IC95% : - 7,7% à 36,9%),  $p = 0,002$ .

La non-infériorité de VERSATIS par rapport à prégabaline a donc été établie dans l'étude.

Parmi les critères secondaires, on notera que la sévérité de l'allodynie n'a été réduite que chez les patients traités par VERSATIS et que la proportion de patients ayant rapporté une satisfaction au traitement très bonne ou excellente a été plus élevée dans le groupe VERSATIS (44,5%) que dans le groupe contrôle (23,3%).

## Discussion

- Sur le plan méthodologique, une étude évaluant un antalgique doit comporter un bras placebo et être en double aveugle, même si les formes galéniques sont différentes. Toutefois, le « démasquage » du double aveugle par les effets indésirables dus à la prégabaline est un argument recevable.

- L'échelle d'évaluation de la douleur est validée pour évaluer la douleur spontanée au même titre que l'échelle visuelle analogique ou verbale. L'allodynie doit être évaluée au lit du patient de façon spécifique ; la méthode d'évaluation de l'allodynie ainsi que les données concernant cet item sont sommaires. Le critère principal de jugement (% de répondants) est en accord avec les recommandations de l' EMEA<sup>9</sup>
- Par ailleurs, ce résultat est conforté par des données de la littérature<sup>10</sup>.

### 3.2 Effets indésirables

Dans l'étude de non infériorité, des effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les patients du groupe prégabaline que chez ceux du groupe VERSATIS. Dans le groupe VERSATIS, les plus fréquents ont été des troubles au site d'application (érythème, paresthésie, rash avec une fréquence de 1%). L'intensité de ces événements a été légère à modérée. Pour les patients du groupe prégabaline, les effets les plus fréquemment rapportés ont été des troubles du système nerveux [étourdissements (18,8%), somnolence (6,3%), léthargie (4,2%) et trouble de l'équilibre (4,2%)], des troubles généraux et des troubles gastro-intestinaux. Leur fréquence a été de 45,1% à la posologie de 150 mg (phase de titration), 35,4% à la posologie de 300 mg et de 15,9% à la posologie de 600 mg.

D'après le RCP de VERSATIS, des effets indésirables ont été observés chez environ 16% des patients, essentiellement à type de réactions locales dues à la forme pharmaceutique du médicament. L'irritation de la peau peut-être liée aussi à la présence du propylène glycol présent dans l'emplâtre. De même, la présence des conservateurs, parahydroxybenzoate de méthyle (E128) et de propyle (E216), peut provoquer la survenue d'un eczéma de contact : exceptionnellement des réactions cutanées immédiates avec urticaire et bronchospasmes peuvent survenir.

La survenue d'effets indésirables systémiques de la lidocaïne est peu probable compte tenu des faibles concentrations circulantes. Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux observés avec les autres agents anesthésiques locaux de type amide.

### 3.3. Données observationnelles issues de l'ATU de cohorte et d'une utilisation de VERSATIS dans le cadre d'ATU nominatives

3.3.1 L'indication de l'ATU de cohorte était le traitement des DPZ en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par antidépresseur et antiépileptique ou en cas de non-recommandation de ces traitements.

L'analyse des dossiers de 625 patients inclus pendant une période de 9 mois a été faite afin d'évaluer l'évolution de la consommation des traitements antalgiques, de décrire les traitements associés prescrits et les effets indésirables et arrêts de traitement. L'analyse a porté sur la population totale et la population de suivi (patients ayant au moins eu une visite de suivi). Les patients étaient âgés en moyenne de 73,6 ans ; 68,9 % (184 patients) avaient plus de 70 ans. La proportion de femmes parmi les patients âgés de plus de 70 ans a été de 62,0%. Les patients avaient des DPZ depuis 13, 5 mois (médiane).

Dans la population de suivi (273 patients), l'ATU a duré en moyenne 2,4±2,5 mois (médiane=1 mois).

9 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/025203enfin.pdf>

10 Baron R et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Curr.Med.Res.Opin. 2009;25(7):1677-87.

- Le nombre de traitements antalgiques associés par patient a diminué de manière significative entre le début et la fin de l'ATU ( $p < 0,001$ ) :  $2,56 \pm 1,71$  (médiane=2) traitements antalgiques associés en début d'ATU contre  $1,64 \pm 0,83$  (médiane=1) en fin d'ATU ( $p < 0,001$ ).
- Les prescriptions d'antalgiques de palier 2 (opioïdes faibles), de palier 3 (opioïdes forts) ainsi que d'antidépresseurs tricycliques ont diminué entre le début et la fin de l'ATU ( $p=0,009$  ;  $p=0,001$  et  $p=0,003$  respectivement) : 34,4% (n=94), 11,4% (n=31) et 18,3% (n=50) des patients ont reçu des antalgiques de palier 2, de palier 3 ou des antidépresseurs tricycliques en début d'ATU contre 27,8% (n=76), 6,6% (n=18) et 12,1% (n=33) d'entre eux en fin d'ATU.

3.3.2 Les Laboratoires Grünenthal ont aussi proposé une analyse des données tirées d'une ATU nominative entre 2001 et février 2007. L'analyse a porté sur 88 patients souffrant de DPZ. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de VERSATIS dans le traitement des douleurs neuropathiques et en particulier dans les douleurs post-zostériennes (DPZ) chez des patients déjà traités mais insuffisamment soulagés ou présentant des effets indésirables de ces traitements.

Les patients (53,8% de femmes, n=42) étaient âgés pour 90,0% d'entre eux de plus de 61 ans : 35,0% (n=28) avaient plus de 80 ans, 30,0% (n=24) entre 71 et 80 ans et 25,0% (n=20) entre 61 et 70 ans. Les douleurs neuropathiques dataient de 6 mois à 1 an chez 13,8% (n=11) des patients et 2 à 3 ans chez 22,5% d'entre eux (n=18). La durée des douleurs datait de moins de 6 mois pour 45,5% (n=35) des patients, de 6 mois à 1 an pour 16,9% (n=13) d'entre eux et de 2 à 3 ans pour 20,8% (n=16) d'entre eux. Pour l'ensemble des patients, les traitements antalgiques initialement prescrits étaient principalement des antiépileptiques (85,2%) et des antalgiques de palier 2 (60,2%).

- Une réduction de l'intensité douloureuse maximale de plus de 30% a été relevée chez 60,0% des patients suivis et une réduction de plus de 50% chez 25,7% d'entre eux.
- 24 patients ont eu un soulagement de la douleur supérieur à 50% à l'échelle EVA ; seuls 2 patients n'ont constaté aucune amélioration.
- Lors de la dernière consultation, la prescription d'antalgiques et de co-antalgiques (antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques) a été globalement réduite. Chez les patients de plus de 70 ans, cette baisse de prescription a concerné les antalgiques de palier 2 et les antidépresseurs imipraminiques.

### 3.4. Conclusion

L'application cutanée locale de lidocaïne 5% (VERSATIS) a été au moins aussi efficace en termes de nombre de patients répondeurs et mieux tolérée qu'un traitement par prégabaline après 4 semaines de traitement chez 98 patients ressentant des douleurs neuropathiques post-zostériennes.

Des données observationnelles laissent penser que VERSATIS peut réduire la prescription des autres antalgiques (opioïdes faibles et forts) et co-antalgiques (antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques) ; or le profil de tolérance de ces autres traitements est moins favorable que celui de VERSATIS, notamment chez le sujet âgé.

La tolérance à court terme de VERSATIS a été bonne chez la majorité des patients des études cliniques en dehors d'irritation et de paresthésie au site d'application. Le risque de réactions locales importantes dues à la lidocaïne ou aux excipients de l'emplâtre de VERSATIS semble faible et la survenue d'effets indésirables systémiques peu probable.

Le nombre d'études cliniques établissant clairement l'efficacité de VERSATIS est limité. La taille d'effet et le maintien de l'efficacité au long cours restent à préciser.

## CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1 Réévaluation du Service médical rendu

Le zona, conséquence de la réactivation du virus varicelle-zona (virus VZV), est d'évolution habituellement bénigne. Des douleurs neuropathiques en sont la principale complication. La définition des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ) n'est pas consensuelle. Ces douleurs chroniques surviennent après la cicatrisation des lésions cutanées et peuvent persister plusieurs mois, voire plusieurs années. Les DPZ se manifestent sous forme de douleurs spontanées continues (sensations de brûlure) et/ou paroxystiques (« douleurs en éclair »), mais aussi par des douleurs provoquées par un stimulus normalement non douloureux (allodynie de frottement) et un prurit. Elles sont localisées au niveau du dermatome correspondant au ganglion dans lequel a lieu la réactivation du virus VZV. Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, les DPZ peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération marquée de la qualité de vie.

La prévalence des DPZ augmente avec l'âge, notamment après 60 ans. Certains patients sont plus à risque de complications que d'autres (patients immunodéprimés, sujets âgés, survenue d'un zona ophtalmique).

#### Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence, de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression) et du retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie et les activités quotidiennes, le fardeau de santé publique représenté par les douleurs neuropathiques périphériques est considéré comme modéré. Toutefois celui représenté par les douleurs neuropathiques post-zostériennes peut être considéré comme faible en raison du nombre plus restreint de patients concernés.

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

Au vu des données disponibles issues d'études comparatives versus placebo et d'une seule étude de non-infériorité versus prégabaline, il est difficile de présumer d'un impact supplémentaire de VERSATIS en termes de morbidité (y compris sur la qualité de vie) notamment à long terme. Néanmoins, cette spécialité a un meilleur profil de tolérance que celui des antidépresseurs et des antiépileptiques prescrits dans cette situation. Elle pourrait donc permettre un moindre recours à ces traitements.

La transposabilité des résultats de l'étude versus prégabaline à la pratique paraît acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact de VERSATIS sur le système de santé. Cette spécialité ne devrait pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de VERSATIS est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

L'utilisation de VERSATIS peut être envisagée comme traitement symptomatique de 1<sup>ère</sup> intention dans les DPZ notamment chez les sujets âgés. Sa prescription pourrait permettre de réduire le recours aux antiépileptiques et aux antidépresseurs tricycliques dont l'efficacité est établie mais dont le profil de tolérance est moins bon que celui de VERSATIS.

Conclusion : le service médical rendu par VERSATIS, est important.

## 4.2 Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Au vu des nouvelles données cliniques disponibles, VERSATIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge des douleurs post-zostériennes de l'adulte.

## 4.3 Réévaluation de la place de VERSATIS dans la stratégie thérapeutique

Les douleurs neuropathiques post-zostériennes ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol). Les médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes sont : des antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline, clomipramine, imipramine) considérés comme traitement de référence ; des antiépileptiques (notamment la gabapentine, la prégabaline) ; des opiacés (morphine, oxycodone, tramadol). Leur efficacité est établie<sup>11,12,13,14,15,16</sup> mais leurs risques en limitent l'utilisation et certains requièrent une phase de titration avant l'obtention de l'efficacité. Des traitements locaux non médicamenteux peuvent aussi être envisagés.

### Place de l'emplâtre à 5% de lidocaïne (VERSATIS) dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes

En 2008, la place de VERSATIS était mal établie (faible soulagement de la douleur par rapport au placebo, sélection de patients « répondeurs », pas de données cliniques d'efficacité par rapport aux autres médicaments indiqués dans le traitement des DPZ).

On dispose désormais d'une étude comparative randomisée qui a établi, la non-infériorité de VERSATIS en comparaison à la prégabaline (LYRICA). Seuls les patients du groupe traités par VERSATIS ont eu une réduction de l'allodynie.

Selon des recommandations d'experts<sup>17,18,19</sup>, les emplâtres de lidocaïne représentent un traitement de 1<sup>ère</sup> intention lorsque les lésions sont localisées, et en particulier chez le sujet âgé ayant une allodynie et lorsque les traitements systémiques sont contre-indiqués ou déconseillés.

VERSATIS ne doit pas être appliqué sur une peau lésée (lésions actives de zona, dermatites, plaies) ou en cas d'inflammation. Sa prescription ne peut être envisagée que lorsque l'aire douloureuse est peu étendue et accessible aux emplâtres. La lidocaïne est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux autres anesthésiques locaux de type amide (bupivacaïne et lévobupivacaïne, mépivacaïne, ropivacaïne).

L'efficacité n'est pas déterminée au long cours et la prescription doit donc être réévaluée régulièrement et poursuivie seulement si un bénéfice thérapeutique est observé.

11 Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

12 Saarto T, Wiffen PJ. Antidépresseurs pour douleur neuropathique. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

13 Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin pour douleur aiguë et chronique. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.

14 Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Prégabaline pour douleur aiguë et chronique chez l'adulte. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

15 Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain :2010 revision. European Journal of Neurology 2010;17:1113-23.

16 Toni Tan, Peter Barry, Stefanie Reken, Mark Baker, on behalf of the Guideline Development Group. Guidelines : Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings : summary of NICE guidance BMJ 2010 ;340:707-709.

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

18 V. Martinez, N. Attal, D. Bouhassire, M. Lantéri-Minet, Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleur analg. 2010; 11:3-21.

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

#### **4.4 Population cible**

Définition : la population cible de VERSATIS 5% emplâtre est représentée par les patients ayant des douleurs neuropathiques post-zostériennes.

Les patients âgés représentent quantitativement la population la plus concernée.

La population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- Le zona aigu aurait une incidence comprise entre 1,3 et 2,1 pour 1 000 habitants par an aux USA et en Europe.

L'incidence du zona diagnostiqué en médecine générale a été évaluée à 3,9 cas pour 1 000 habitants, soit 235 000 nouveaux cas par an en 2005, selon les données du réseau Sentinelles. Ces données sont proches de celles retrouvées dans d'autres études françaises, évaluant l'incidence du zona entre 3,2 et 4,8 cas pour 1 000 habitants par an (Hanslik et al 2007).

En France, le nombre de nouveaux cas de zona par an se situerait entre 202 000 et 303 000.

Compte tenu de l'absence de consensus sur la définition des DPZ, leur incidence est difficile à cerner :

- Le réseau Sentinelles définit les DPZ comme une algie persistant plus de 4 semaines après la crise de zona, l'incidence des DPZ est de 18% (Sentinelles 2004).
- Selon une étude (Helgason et al 2000), réalisée auprès de médecins généralistes en Islande, l'incidence des DPZ est de:
  - 19,2% pour les douleurs persistant 1 mois après le début de la crise de zona,
  - 7,1% pour les douleurs persistant 3 mois après,
  - 3,3% pour les douleurs persistant 12 mois après.

Sur ces bases, la population cible de VERSATIS serait de 14 300 à 58 200 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission**

La Commission confirme son avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréées aux collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.