

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis 2 mars 2016

lidocaïne (chlorhydrate)

XYLOCAÏNE 5 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable

B/1 flacon (verre) de 20 mL (CIP : 34009 342 150 6 3)

XYLOCAÏNE 10 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable

B/1 flacon (verre) de 20 mL (CIP : 34009 342 239 7 6)

XYLOCAÏNE 20 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable

B/1 flacon (verre) de 20 mL (CIP : 34009 342 240 5 8)

XYLOCAÏNE 2%, gel urétral en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 10 g (CIP : 34009 363 446 1 7)

XYLOCAÏNE VISQUEUSE 2 POUR CENT, gel oral

1 tube (aluminium verni) de 100 g (CIP : 34009 311 537 6 4)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	N01BB02 (anesthésique local, amide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>solution injectable (5, 10 et 20 mg/ml) :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux. » <p>gel urétral à 2% :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie. » <p>gel oral à 2% : « Xylocaïne visqueuse 2 %, gel oral, est indiqué chez les adultes dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement symptomatique de la douleur buccale ou œsogastrique.- Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales stomatologiques, laryngoscopiques, fibroscopie œsophagienne ou gastrique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : - Gel urétral à 2% : 17/06/1994 - Solution injectable (5, 10 et 20 mg/ml) : 06/12/1995 - Gel oral à 2% : 06/11/1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2015 N Système Nerveux N01 Anesthésiques N01B Anesthésiques locaux N01BB Amides N01BB02 Lidocaïne

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/03/2011, la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités XYLOCAINE (en solution injectable à 5, 10 et 20 mg/ml ; gel urétral à 2% ; gel oral à 2%) était important dans les indications respectives de leurs AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

XYLOCAINE SANS CONSERVATEUR, solution injectable (5, 10 et 20 mg/ml) :

- « Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux. »

XYLOCAINE 2%, gel urétral :

- « Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie. »

XYLOCAINE VISQUEUSE 2%, gel oral :

« Xylocaïne visqueuse 2 %, gel oral, est indiqué chez les adultes dans les indications suivantes :

- Traitement symptomatique de la douleur buccale ou œsogastrique.
- Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales stomatologiques, laryngoscopiques, fibroscopie œsophagienne ou gastrique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance.

XYLOCAINE 5, 10 et 20 mg/ml, sans conservateur, solution injectable :

- PSUR du 1er octobre 2010 au 30 septembre 2013
- PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report), commun aux solutions injectables de XYLOCAINE et XYLOCAINE ADRENALINE, couvrant la période du 1er octobre 2013 au 30 septembre 2014.

L'exposition mondiale aux solutions injectables XYLOCAINE et XYLOCAINE ADRENALINE de 2001 au 30 septembre 2014 a été estimée à environ 1,56 milliards de patients.

Lors du passage au format PBRER, les risques importants sous surveillance sont les suivants :

Risques importants identifiés :

- hypersensibilité connue au produit
- toxicité systémique
- neurotoxicité locale
- risques associés avec l'utilisation d'adrénaline
- utilisation au cours d'une grossesse et événements indésirables pour le fœtus

Risques importants potentiels :

- chondrolyse. Bien que l'administration continue en administration intra-articulaire ne soit pas une indication de l'AMM, des cas de chondrolyse ont été rapportés en lien avec cette utilisation.
- méthémoglobinémie.

Informations manquantes :

- utilisation chez les enfants de moins d'un an ;
- utilisation lors de l'allaitement ;
- toxicité systémique survenant au cours de séance de liposuccion. L'utilisation de la lidocaïne dans le cadre d'une liposuccion n'est pas une indication validée par une AMM. De fortes doses de lidocaïne étant administrées aux patients lors de ces interventions, cette utilisation hors AMM fait l'objet d'une surveillance renforcée.

XYLOCAINE 2% gel urétral et gel oral :

Les PBRER de XYLOCAINE sont communs à l'ensemble des formulations topiques de XYLOCAINE, dont XYLOCAINE 2% en gel urétral et XYLOCAINE VISQUEUSE 2%.

Les deux PBRER couvrent respectivement la période allant du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2014, et celle allant du 1er janvier au 2 septembre 2015 (PBRER intermédiaire). L'exposition à l'ensemble des formulations topiques de XYLOCAINE® a été estimée à 484 millions de patients pour la période 2010 à 2014.

Risques importants identifiés :

- réaction allergique ;
- aspiration lors de l'application oropharyngée ;
- surdosage et toxicité en cas de doses élevées répétées pouvant entraîner des risques d'événements indésirables portant sur les systèmes cardiovasculaires et nerveux centraux.

Un risque important identifié est spécifique à XYLOCAINE 2% en gel urétral :

- mésusage du gel urétral pouvant causer une occlusion du tube endotrachéal.

Le risque important identifié suivant est spécifique à XYLOCAINE VISQUEUSE 2% :

- utilisation de la solution visqueuse pour les douleurs dentaires chez les enfants et les nouveau-nés. Le RCP de la spécialité a été modifié suite à une mise à jour de sécurité publiée par la FDA en juin 2014 demandant la mise en place d'un avertissement concernant l'utilisation de XYLOCAINE VISQUEUSE 2% chez les enfants pour les douleurs dentaires.

Risques importants potentiels :

- méthémoglobinémie. Cinq cas de méthémoglobinémie ont été rapportés durant la période 2010-2014. La revue de ces cas n'a pas permis d'établir un lien entre lidocaïne et méthémoglobinémie.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Il s'agit de deux ajouts concernant les spécialités XYLOCAINE en solution injectable :

- rubrique « mises en garde et précautions particulières d'emploi » : « **des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en post-opératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exacte de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.** »
- rubrique contre-indications : « Administration par voie intraveineuse **aux concentrations supérieures à 5 mg/mL** chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. » (pour le dosage 5 mg/mL)

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Eté 2015), les données de prescription pour les différentes spécialités de XYLOCAINE sont les suivantes depuis l'année 2012 :

Tableau 1 : Prescriptions de XYLOCAINE

Spécialité	2012		2013		2014		2015*	
XYLOCAINE® 5 mg/ml sans conservateur, solution injectable	61 416	10%	63 446	12%	38 239	6%	10 778	5%
XYLOCAINE® 10 mg/ml sans conservateur, solution injectable	103 395	18%	132 913	25%	153 806	26%	74 316	32%
XYLOCAINE® 20 mg/ml sans conservateur, solution injectable	69 839	12%	77 390	14%	99 181	17%	31 874	14%
XYLOCAINE® 2% gel urétral en seringue préremplie	43 536	7%	45 718	8%	49 450	8%	20 007	9%
XYLOCAINE® VISQUEUSE 2% gel oral	309 416	53%	222 421	41%	259 570	43%	96 966	41%
TOTAL	587 602		541 889		600 246		233 940	

* jusqu'à juillet 2015

Le faible nombre de prescriptions de chacune de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'anesthésie locale et sur le traitement symptomatique de la douleur buccale ou œsogastrique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/03/2011, la place de la lidocaïne dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Depuis 2011, la lidocaïne fait partie de la liste

des médicaments essentiels établie par l'Organisation Mondiale de la Santé, chez l'adulte et l'enfant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 09/03/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

XYLOCAINE SANS CONSERVATEUR, solution injectable (5, 10 et 20 mg/ml)

- « Anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux » :
- Certaines situations cliniques douloureuses nécessitent une anesthésie locorégionale.
 - Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - Ce sont des médicaments de première intention.

XYLOCAINE 2%, gel urétral en seringue préremplie

- « Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie » :
- Certaines situations cliniques douloureuses nécessitent une anesthésie locorégionale. Il en est de même pour les explorations urologiques.
 - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de la douleur liée aux soins.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.
 - Il s'agit d'un médicament de première intention.

XYLOCAINE VISQUEUSE 2%, gel oral

Chez l'adulte,

- « Traitement symptomatique de la douleur buccale ou œsogastrique ;
 - Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales stomatologiques, laryngoscopiques, fibroscopie œsophagienne ou gastrique. » :
- Certaines situations cliniques douloureuses nécessitent une anesthésie locorégionale. Il en est de même pour les explorations urologiques et d'autres explorations, ainsi que les soins bucco-dentaires.
 - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de la douleur.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - Il s'agit d'un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités suivantes reste important dans les indications de leur AMM :

- XYLOCAINE 5 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable ;
- XYLOCAÏNE 10 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable ;
- XYLOCAÏNE 20 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution injectable ;
- XYLOCAÏNE 2%, gel urétral en seringue préremplie ;
- et XYLOCAÏNE VISQUEUSE 2 POUR CENT, gel oral.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.