



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**28 mai 2008**

**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 (procédure de reconnaissance mutuelle) : Décision du 5 décembre 2007  
Cette spécialité a bénéficié d'une ATU de cohorte depuis février 2007.

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/5 et B/20) et Collectivités (B/5, B/20 et B/30).

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 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

Chez l'adulte et le sujet âgé : 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'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.

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. Le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires ou bien pour allonger la période de 12 heures sans emplâtre.

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 algique concernée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).

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

---

1 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.

2 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.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1 Classement ATC (2007) :

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 : elles ne sont pas indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs chroniques neuropathiques :

- EMLAPATCH 5%, pansement adhésif cutané à 5 % (lidocaïne + prilocaïne) est indiquée dans le cadre de l'anesthésie par voie locale de la peau saine.
- EMLA 5% crème (lidocaïne) est 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

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

Des antiépileptiques :

- gabapentine : NEURONTIN
- prégabaline : LYRICA
- carbamazépine : TEGRETOL

Des antidépresseurs tricycliques :

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

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

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de VERSATIS 5 % a été évaluée dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes avec allodynie. Elle a été évaluée principalement par deux études contrôlées versus placebo (cf. RCP). Des données relatives à l'utilisation de VERSATIS dans le cadre de l'ATU de cohorte sont discutées. Les résultats d'une méta-analyse Cochrane (2007) des études cliniques de la lidocaïne 5% en application cutanée locale et ceux d'une revue systématique (2005) des traitements symptomatiques des douleurs neuropathiques post-herpétiques (dont la lidocaïne 5% en application cutanée) sont également disponibles.

NB. Les résultats d'une étude à visée exploratoire en administrations répétées de lidocaïne 5% (KF10004/H31, Rowbotham et al., 1996 ; seul un abstract est disponible) ont été considérés dans la méta-analyse Cochrane (Khalic et al, 2007) ; ils ne sont pas détaillés dans cet avis.

#### 3.1 Efficacité

##### 3.1.1 Etude KF10004/H32 (Galer et al., 1999)<sup>3</sup>

**Méthodologie** : étude comparative randomisée versus placebo, en double-aveugle dont les patients ont été sélectionnés parmi une population considérée comme répondeuse au produit. L'étude est croisée (méthodologie dite en « cross-over ») c'est-à-dire que les patients ont été traités par VERSATIS 5 % pendant 14 jours puis ont reçu les 14 jours suivants un emplâtre de placebo ou inversement.

NB. Cette étude n'a pas été retenue dans la méta-analyse Cochrane (cf. 3.1.3) du fait de ses caractéristiques méthodologiques.

Le critère principal de jugement a été le délai de sortie de l'étude pour aggravation de la douleur. La douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle dont la score varie de « 0 : pas de soulagement » à « 5 : soulagement complet ». L'aggravation de la douleur correspondait à une diminution du score de 2 points (par rapport au score obtenu antérieurement avec VERSATIS)<sup>4</sup>. La proportion de patients soulagés (appréciée qualitativement) a été un critère d'efficacité secondaire.

#### Résultats

Sur les 32 patients inclus, 30 ont terminé l'étude. Le délai de sortie (*Note: délai moyen selon le RCP, délai médian selon le dossier laboratoire*) a été de 14 jours sous VERSATIS 5 % versus 4 jours sous placebo,  $p < 0.001$ .

#### **Résultat sur critère principal de jugement de l'étude KF10004/H32**

Phase de traitement	Type d'emplâtre	Temps de sortie d'essai		p
		Médiane (jours)	Intervalle de confiance à 95%	
14 premiers jours (1 <sup>ère</sup> phase du cross-over)	VERSATIS® (n=16) Placebo (n=16)	>14 2,7	[14,0 ; >14] [2,0 ; 4,0]	<0,001
14 derniers jours (2 <sup>nde</sup> phase du cross-over)	VERSATIS® (n=16) Placebo (n=16)	>14 6	[14,0 ; >14] [4,0 ; >14]	<0,001
<b>Total</b>	VERSATIS® (n=16) Placebo (n=16)	>14 3,8	[14,0 ; >14] [3,0 ; >14]	<0,001

3 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.

4 D'après le RCP, le critère principal était « le délai de sortie de l'essai pour aggravation de la douleur ; les patients sortaient de l'essai si le score de soulagement de la douleur diminuait d'au moins 2 points sur une échelle d'évaluation en 6 points ».

Un soulagement de la douleur (critère secondaire d'efficacité) qualifié de « modéré », « important » ou « complet » a été rapporté pour 29 patients sous VERSATIS contre 13 patients sous placebo.

Aucun des patients recevant VERSATIS 5 % n'est sorti de l'étude au cours des deux semaines de traitement ( cf. RCP).

### 3.1.2 Etude KF10004/01

**Méthodologie** : étude comparative randomisée versus placebo en double-aveugle chez des patients sélectionnés comme répondeurs.

- Durant la 1<sup>ère</sup> période de l'étude, 265 patients souffrant de douleurs post-zostériennes ont reçu VERSATIS 5% pendant 8 semaines. Environ 50% des patients ont eu un soulagement de leur douleur de plus de 2 points sur une échelle d'évaluation de la douleur à 6 points.

- Durant la seconde période de l'étude, 71 patients « répondeurs » ont été randomisés pour recevoir soit un emplâtre de placebo, soit VERSATIS 5 % jusqu'à 14 jours.

Les critères d'inclusion ont été :

- âge ≥ 50 ans à l'inclusion,
- DPZ depuis au moins 3 mois après cicatrisation de l'éruption cutanée,
- Intensité douloureuse au moins égale à 4/10, sur une échelle d'évaluation numérique, lors des visites 1 (présélection) et 5 (randomisation).

Les patients ont été considérés comme répondeurs à VERSATIS si les critères suivants étaient présents :

- utilisation régulière de VERSATIS® pendant au moins 4 semaines lors de la 1<sup>ère</sup> période,
- intensité douloureuse journalière sous VERSATIS ≤ 7 sur une échelle d'évaluation numérique de 11 points et augmentant en cas de non utilisation de l'emplâtre,
- Soulagement au moins modéré de la douleur sous VERSATIS.

Le critère principal de jugement a été le délai de sortie au cours de la 2<sup>ème</sup> période. Le critère de sortie a été défini par un soulagement inférieur de 2 points à celui obtenu antérieurement avec VERSATIS (une échelle à 6 points a été utilisée comme dans l'étude précédente).

*Note : Selon le RCP : Le critère principal était le manque d'efficacité pendant 2 jours consécutifs entraînant l'arrêt prématuré du traitement.*

### Résultats

Parmi les 71 patients randomisés, les patients du groupe placebo se sont caractérisés par une durée de la maladie plus courte, une allodynie plus intense et un score de questionnaire de douleur (score de McGill) moindre.

#### **Délai de sortie d'essai au cours de la phase comparative de l'étude (KF10004/01)**

	VERSATIS		placebo		Différence *(%)
	Nombre de patients	Nombre de jours	Nombre de patients	Nombre de jours	
<b>Population FAS</b>					
Médiane (min-max)	36	13,5 (2 – 14)	35	9,0 (1 – 14)	4,5 (33,3%)
Moyenne±SD	36	10,1±4,7	35	8,7±5,0	1,4 (13,9%)
<b>Population PP</b>					
Médiane (min-max)	17	14,0 (3 – 14)	17	6,0 (1 – 14)	8,0 (57,1%)
Moyenne±SD	17	11,6±4,2	17	7,6±5,2	4,0 (34,5%)

\* Nombre de jours VERSATIS® - Nombre de jours placebo / Nombre de jours VERSATIS®

Notes :

- Selon le RCP, 9 patients sur 36 du groupe VERSATIS sont sortis prématurément de l'étude contre 16 patients sur 35 du groupe "placebo",  $p < 0.001$ .
- Des analyses a posteriori ont indiqué que la réponse initiale était indépendante de la durée des douleurs neuropathiques post-zostériennes préexistantes. Cependant, dans la deuxième phase de l'étude, après la randomisation, les patients qui souffraient de douleurs neuropathiques post-zostériennes depuis plus de 12 mois ont maintenu un bénéfice avec le traitement actif alors que ceux sous placebo sont sortis plus rapidement de l'étude par manque d'efficacité. (Cf. le RCP).

### 3.1.3 Autres données cliniques

- Une revue systématique ou **méta-analyse Cochrane**<sup>5</sup> a évalué l'efficacité et les effets indésirables de la lidocaïne 5% en application cutanée dans le traitement symptomatique des douleurs post-zostériennes<sup>6</sup> sur la base des études cliniques contrôlées et randomisées (ou « quasi-randomisées »<sup>7</sup>) ayant évalué la lidocaïne en patch ou en gel dermique.

Méthodologie : trois études cliniques comparatives versus placebo ont été retenues :

- deux études contrôlées randomisées en double aveugle et croisées (Rowbotham 1995<sup>8</sup> ; Rowbotham 1996a<sup>9</sup>)
- une étude publiée sous forme d'abstract (Rowbotham 1996b<sup>10</sup>) : cette troisième étude a concerné 150 des 314 patients (48%) inclus dans ces trois études cliniques. Des données complémentaires fournies par la FDA ont été prises en compte pour cette étude.

Ces trois études ont inclus 314 patients avec allodynie ; 182 patients ont reçu de la lidocaïne par voie topique.

La durée du traitement a varié de 8-24 heures (deux études) à 28 jours (étude Rowbotham 1996b).

### Résultats

Le critère principal d'évaluation a été le soulagement des douleurs dans deux études (Rowbotham 1996 a et Rowbotham 1996b). La méta-analyse de ces deux études a démontré que la lidocaïne 5% par voie locale était plus efficace qu'un placebo pour obtenir un soulagement de la douleur ( $p=0,003$ ).

Un effet en faveur de la lidocaïne 5% sur le soulagement de la douleur a été aussi observé en comparaison au placebo dans la troisième étude (Rowbotham 1995,  $p=0,003$ ). Mais, il s'agissait d'un critère secondaire d'efficacité et l'effectif de cette étude était réduit (47 patients ont reçu de la lidocaïne).

La quantité d'effet mise en évidence à l'aide d'une échelle d'évaluation du soulagement de la douleur (score variant de 1 à 5) a été faible : 0,50 (IC95% : 0,12 à 0,88) dans l'étude ayant eu l'effectif le plus important et 0,42 (IC95% : 0,14 à 0,69),  $p=0,003$  pour la méta-analyse.

La prise en compte des données complémentaires obtenues de la FDA pour l'étude Rowbotham 1996b conduit à constater une absence de différence significative entre la lidocaïne et le placebo, sauf chez les patients ayant été traités pendant 3 à 4 semaines par la lidocaïne.

5 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.

6 Ces douleurs devaient persister depuis au moins 1 mois après la survenue de l'éruption.

7 Les auteurs ont considéré que les études dont le protocole prévoyait une randomisation mais qui a pu être biaisée par la méthode retenue sont « quasi-randomisées ».

8 Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves post-herpetic neuralgia. Annals of neurology 1995;37:246-53.

9 Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch :double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain 1996;65:39-44.

10 Rowbotham MC, Davies PS, Galer BS. Multicenter double-blind, vehicle-controlled trial of long term use of lidocaine patches for post-herpetic neuralgia (abstract). 8<sup>th</sup> World Congress on pain – Abstracts. Seattle: IASP Press,1996:274.

La tolérance cutanée n'a pas différé entre les patients des deux bras.

- Une **autre revue systématique quantitative**<sup>11</sup> (2005) a évalué l'efficacité et les effets indésirables des traitements ayant été étudiés dans les douleurs post-zostériennes évoluant depuis au moins 3 mois. Les études randomisées en double-aveugle faites chez des patients adultes et pour lesquelles une évaluation de la douleur avait été faite, ont été sélectionnées. Trente et une (31) études cliniques versus placebo ont été retenues pour réaliser la méta-analyse.

#### Résultats pour la lidocaïne 5% en gel dermique ou en patch

L'analyse de l'effet antalgique a concerné trois études (Galer et al, 1999 ; Rowbotham 1995 ; Rowbotham 1996). Seule l'étude (Galer et al., 1999) qui a inclus 33 patients (64 patients-épisodes) a été prise en compte pour l'estimation de la taille d'effet (NNT = 2, IC95% : 1,43-3,31), ce qui limite la pertinence de l'estimation de la taille d'effet.

### **3.2 Effets indésirables**

#### Globalement dans les études disponibles<sup>12</sup> (511 patients)

L'âge moyen était de 74,4 ans (45 à 97 ans) dont 56% de femmes. La durée de la DPZ était en moyenne de 4,5 ans. Des effets indésirables sous lidocaïne 5% par voie topique locale ont été observés chez environ 16 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions locales au niveau du site d'application : érythème, rash, prurit au niveau du site d'application, sensation de brûlure, dermatite, érythème, vésicules, dermatites, irritation de la peau et prurit. Ces effets ont été d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'arrêt du traitement chez moins de 5 % des patients.

D'après le RCP de VERSATIS, 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, le parahydroxybenzoate de méthyle (E128) et le parahydroxybenzoate de propyle (E216) peut provoquer la survenue d'un eczéma de contact : exceptionnellement réactions 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.

#### Données issues de l'utilisation dans le cadre de l'ATU de cohorte (depuis le 2 avril 2007) :

L'indication retenue pour l'ATU de cohorte était plus restrictive que celle de l'AMM : « douleurs post-zostériennes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par antidépresseur et antiépileptique ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés ».

Cette procédure a concerné 376 patients (données exploitées à fin octobre 2007). L'âge moyen des patients était de 73 ans (+/-11,9) dont 56% de femmes. La moitié avaient des douleurs chroniques et avaient reçu un traitement depuis plus d'un an. Lors de la visite initiale, 55% avaient plus de 2 traitements antalgiques par jour avec, dans la moitié des cas, des antiépileptiques et dans un tiers des cas des antidépresseurs et des antalgiques faibles.

---

11 Hemenstall K. et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia : a quantitative systematic review. Plos Med 2005;2(7):e164, 17 pages (0628-0644).

12 Parmi ces études, l'étude ouverte KF10004/02 (abstract, Baron et al 2006) a inclus des patients ayant ou non participé à l'étude KF10004/01. L'objectif de cette étude prospective sur 12 mois était d'évaluer la tolérance locale et systémique de VERSATIS. Un à plusieurs emplâtres pouvaient être appliqués quotidiennement selon l'étendue de la zone douloureuse, 12 heures par jour. 259 patients ont participé à cette étude. La tolérance a été évaluée chez 249 d'entre eux. Cent quarante trois (143) patients ont suivi le traitement pendant 12 mois, soit 57,4%. Les caractéristiques cliniques de la population incluse étaient similaires à celles des études d'efficacité décrites précédemment.

Ces patients ont reçu en moyenne 1,87 emplâtre par jour. Onze arrêts de traitement ont été notifiés dont 5 pour effets indésirables de type local.

### **3.3 Conclusion**

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.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1 Service médical rendu

Le zona est la conséquence de la réactivation du virus varicelle-zona (virus VZV). Habituellement son évolution est 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 et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs neuropathiques représentent un fardeau de santé publique modéré. Toutefois celui représenté par les douleurs neuropathiques post-zostériennes est faible en raison du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (priorité du GTNDO\*). Dans les douleurs neuropathiques, y compris post-zostériennes, le besoin thérapeutique n'est qu'en partie couvert par les traitements disponibles.

Au vu des données disponibles, il est difficile de présumer d'un impact de VERSATIS en termes de morbidité (y compris sur la qualité de vie) dans la mesure où les études ont été uniquement réalisées versus placebo et sur une période trop courte pour une approche de santé publique. De plus, la transposabilité des résultats de ces essais à la pratique n'est pas assurée en raison du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients de ces essais (sélection des patients avec allodynie, sélection des patients a priori les plus répondeurs, patients présentant des douleurs anciennes). La spécialité VERSATIS ne devrait donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VERSATIS. \* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003).

Le soulagement de la douleur a été faible dans les études cliniques en comparaison au placebo et chez des patients sélectionnés comme « répondeurs » (Cf. analyse des études cliniques). La tolérance de VERSATIS a été bonne dans les études disponibles. Le rapport efficacité/effets indésirables de la lidocaïne 5% en emplâtre est modeste.

Il existe des alternatives médicamenteuses. Sont indiqués notamment des opioïdes, des antidépresseurs tricycliques (LAROXYL : amitriptyline ; TOFRANIL : imipramine ; ANAFRANIL : clomipramine) ou des anti-épileptiques (gabapentine : NEURONTIN ; LYRICA : prégabaline ; TEGRETOL : carbamazépine).

La place de VERSATIS dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. L'utilisation de VERSATIS 5% emplâtre peut être envisagée comme traitement symptomatique de 1ère intention dans les DPZ (avis d'experts).

Conclusion : le service médical rendu par VERSATIS, emplâtre à 5% de lidocaïne, est faible dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes compte tenu d'une faible efficacité, établie contre placebo.

#### **4.2 Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication**

VERSATIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

#### **4.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

Le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes ne doit pas reposer sur les antalgiques non spécifiques (type paracétamol ou aux AINS). Les médicaments utilisés sont : des antidépresseurs tricycliques/imipraminiques (amitriptiline, clomipramine, imipramine) considérés comme traitement de référence ; des antiépileptiques (notamment la gabapentine, la prégabaline) ; des opiacés (morphine, oxycodone, tramadol). Ces médicaments ont une efficacité partielle. La mise en route des traitements systémiques requière une phase de titration (augmentation de la posologie par paliers). Des traitements locaux non médicamenteux peuvent aussi être envisagés.

#### Place de VERSATIS 5 %, emplâtre dans le traitement des DPZ<sup>13 14 15</sup>

La place de VERSATIS dans la stratégie thérapeutique reste est mal établie. Le soulagement de la douleur a été faible dans les études cliniques en comparaison au placebo et chez des patients sélectionnés comme « répondeurs » (Cf. analyse des études cliniques). On ne dispose pas de données cliniques d'efficacité ayant comparé VERSATIS aux autres médicaments indiqués du traitement des DPZ.

L'efficacité au long cours de VERSATIS n'est pas établie. Sa prescription doit donc être réévaluée régulièrement et ne se justifie que lorsqu'un bénéfice thérapeutique est effectivement observé. 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.

Ce médicament 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, mepivacaïne, ropivacaïne).

---

13 Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Neurologie 2005 : 44-54.

14 Gilron I et al. Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. CMAJ 2006 ;175(3) :265-275.

15 Warenham D., Breuer J. Herpes zoster. BMJ 2007 ; 334:1211-5.

#### **4.4 Population cible**

Définition : la population cible de VERSATIS 5% emplâtre est représentée par les patients ayant des douleurs neuropathiques post-zostériennes et lorsque les douleurs sont bien localisées et accessibles à l'emplâtre.

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, réalisée auprès de médecins généralistes en Islande, l'incidence des DPZ est de (Helgason et al 2000) :

- 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**

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 : 35%.