



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mai 2008

RAPYDAN 70mg / 70mg, emplâtre médicamenteux
Boîte de 25 – code CIP : 383 640-8

Laboratoires EUSA PHARMA

Lidocaïne / tétracaïne

Liste II

Date de l'AMM : 18 février 2008 (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays membre rapporteur : Suède)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lidocaïne / tétracaïne

1.2. Originalité

Cette spécialité est la seule contenant de la tétracaïne associée à la lidocaïne et ayant une AMM dans les indications citées ci-dessous.

Cette spécialité contient un composant chauffant pouvant atteindre une température maximale 40°C, avec une température moyenne de 26-34°C.

1.3. Indications

- Anesthésie de surface de la peau saine chez l'adulte avant ponctions, injections ou chirurgie cutanée superficielle (telles que exérèse de lésions cutanées et biopsies au punch).
- Anesthésie de surface de la peau saine chez l'enfant à partir de 3 ans avant ponctions ou injections

1.4. Posologie et mode d'administration

- Adultes et sujets âgés
1 ou 4 emplâtres maximum simultanément. Maximum de 4 emplâtres par 24 heures.
- Enfants à partir de 3 ans
1 ou 2 emplâtres maximum simultanément. Maximum de 2 emplâtres par 24 heures.

Temps d'application : 30 minutes. L'emplâtre doit être appliqué 30 minutes avant toute ponction, injection ou chirurgie cutanée superficielle ; une application de plus courte durée peut en réduire l'efficacité.

L'emplâtre médicamenteux contient un composant chauffant pouvant atteindre une température maximale de 40°C, avec une température moyenne de 26 – 34°C

Si nécessaire, les poils de la zone d'application concernée seront coupés (et non rasés) avant d'appliquer l'emplâtre, afin d'assurer un contact correct entre la peau et l'emplâtre.

Les emplâtres médicamenteux RPYDAN sont à usage unique et doivent être utilisés immédiatement après l'ouverture du sachet.

Les emplâtres usagés doivent être éliminés avec précaution.

- Enfants en dessous de 3 ans
L'utilisation de RPYDAN est fortement déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans en raison d'une expérience clinique insuffisante
- Patients ayant une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque
RPYDAN doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une forme sévère d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

N01BB52

N : système nerveux
 N01 : anesthésiques
 N01B : anesthésiques locaux
 N01BB : Amides
 N01BB52 : lidocaïne en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

- Médicaments strictement comparables

A ce jour il n'existe pas de médicament ayant des indications similaires à celles de RPYDAN et ayant pour principes actifs la lidocaïne associée à la tétracaïne.

- Médicaments non strictement comparables

Spécialité	Principe actif	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Indications	Temps d'application
EMLA Crème 5% et ses génériques	Lidocaïne / Prilocaine	Crème + pansement Voie cutanée Voie muqueuse	Anesthésie par voie locale de la peau saine, par exemple : - avant ponctions veineuses ou sous cutanées, - avant chirurgie cutanée superficielle, instrumentale ou par rayon laser. Anesthésie des muqueuses génitales chez l'adulte, par exemple : - avant chirurgie superficielle : biopsie ou exérèse de lésions (instrumentale ou par rayon laser), - avant infiltration à l'aiguille d'anesthésiques locaux, à la posologie de 5 à 10 g pendant une durée d'application de 5 à 10 minutes. Anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une détersion mécanique longue et douloureuse.	Peau saine : au moins 1 heure avant l'intervention Muqueuses génitales chez l'adulte : 5 à 10 minutes Ulcères de jambes : 30 minutes
EMLAPATCH	Lidocaïne / Prilocaine	Pansement adhésif cutané à 5% Voie cutanée	Anesthésie par voie locale de la peau saine, par exemple : - avant ponctions veineuses ou sous-cutanées - avant chirurgie cutanée superficielle, instrumentale ou par rayon laser	Au moins 1 heure avant l'intervention

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

ENTONOX gaz pour inhalation (protoxyde d'azote – oxygène)

KALINOX gaz pour inhalation (protoxyde d'azote – oxygène)

PROTOXYDE D'AZOTE – OXYGENE MEDICAL ALS 125 BAR gaz pour inhalation (protoxyde d'azote – oxygène)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier fourni par le laboratoire repose sur les études suivantes :

- Chez l'adulte :
 - o deux études cliniques comparatives randomisées en double aveugle contre placebo, (études SC 24 – 01 et SC 23 – 01). Le placebo contenait le même système chauffant que la spécialité ROPYDAN.
 - o une étude clinique comparative randomisée contre comparateur actif (EMLA crème) (étude SC 40-02).
- Chez l'enfant :
 - o quatre études cliniques comparatives randomisées en double aveugle contre placebo, (études SC 10-00, SC 09-99, SC 20-01 et SC 21-01). Le placebo contenait le même système chauffant que la spécialité ROPYDAN.

Deux autres études comparatives randomisées figurent également dans le dossier. L'une a comparé l'efficacité de l'association lidocaïne 70 mg / tétracaïne 70 mg avec et sans système chauffant, l'autre a comparé l'efficacité de Ropydan à celle d'un patch de lidocaïne 70 mg, d'un patch de tétracaïne 70 mg et d'un placebo. Ces études ne sont pas détaillées dans le présent document, car il s'agit d'études de « preuve de concept » dont le but était de valider la pertinence du système chauffant intégré et de l'association lidocaïne / tétracaïne.

3.1.1 Etudes chez l'adulte (> 18 ans)

L'objectif de ces études était de comparer l'efficacité anesthésique de ROPYDAN soit à celle d'un placebo soit à celle d'EMLA crème, appliqués avant un geste douloureux.

Le critère principal de jugement était une échelle visuelle analogique (EVA) (100 mm).

Cent soixante seize patients ont été inclus dans ces études : 127 ont été traités par ROPYDAN, 89 ont reçu un placebo et 82 ont été traités par EMLA.

- Etudes randomisées en double aveugle contre placebo.

	Etude SC 24 - 01	Etude SC 23 - 01
	Placebo / Ropydan	Placebo / Ropydan
Schéma de l'étude	données appariées *	groupes parallèles
Geste douloureux	ponction veineuse	intervention dermatologique superficielle †
Effectifs ‡	40	49 /45
Durée d'application	20 minutes	30 minutes
EVA médiane et [étendue] (en mm)	28 [0-95] / 5 [1-96] §	31 [0-95] / 5 [0 – 92] §

* : chaque patient était son propre témoin, avec application simultanée, selon une répartition au hasard, de l'actif ou du placebo sur l'un ou l'autre bras ; † : excision superficielle, biopsie superficielle, résorption de tatouage ;

‡ : tous les patients inclus ont été pris en compte dans l'analyse ; § : P<0,001 ;

- Etude randomisée comparant l'efficacité de RPYDAN et de EMLA crème

Une double randomisation a été effectuée : pour la répartition des traitements sur l'un ou l'autre bras d'une part, pour la répartition dans les groupes selon la durée d'application d'autre part.

La comparaison de l'efficacité de RPYDAN et de EMLA été effectuée pour chaque durée de traitement.

	Etude SC 40-02			
Schéma de l'étude	données appariées *			
Geste douloureux	ponction veineuse			
Temps d'application (mn)	10 minutes	20 minutes	30 minutes	60 minutes
Effectif (n=82 au total) **	n=20	n=20	n=22	n=20
Produits étudiés	Rapydan / Emla	Rapydan / Emla	Rapydan / Emla	Rapydan / Emla
EVA médiane [étendue] (en mm)	15,5 [0-48] / 33 [0-69] †	15 [0-37] / 22 [0-71] ‡	2 [0-16] / 13 [0-63] §	2[0-27] / 2 [0-35] NS

* : chaque patient était son propre témoin, avec application simultanée, selon une répartition au hasard, de l'actif ou du placebo sur l'un ou l'autre bras ; ** : tous les patients inclus ont été pris en compte dans l'analyse ; † : p=0,01 ; ‡ : p<0,05 ; § : p=0,001 ;

On observe après 10, 20 et 30 minutes d'application une différence statistiquement significative en faveur de RPYDAN. La quantité d'effet de RPYDAN la plus élevée a été observée à 30 minutes et à 60 minutes. Cependant, la différence entre RPYDAN et EMLA à 30 minutes (2 mm vs 13 mm), ne peut être considérée comme cliniquement pertinente (1) A 60 minutes il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre RPYDAN et EMLA.

1 « chez l'adulte, on admet qu'une différence de 20 mm sur EVA traduit un changement d'intensité de la douleur cliniquement perceptible » cf recommandation de l'ANAES - Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans.- Mars 2000.

3.1.2 Etudes chez l'enfant (3 à 18 ans)

L'objectif de ces études était de comparer l'efficacité anesthésique de RAPYDAN à celle d'un placebo, appliqués avant un geste douloureux.

Les quatre études présentées ont été menées en groupes parallèles.

Le critère principal de jugement était une échelle visuelle analogique, différente selon l'âge :

- 3 à 6 ans : échelle Oucher photographique (échelle de six visages avec correspondance numérique de 0 à 100)
- 7 à 18 ans : échelle Oucher numérique (100 mm)

Deux cent soixante douze patients ont été inclus ; 144 ont été traités par RAPYDAN, 128 ont reçu un placebo.

- Etudes dont le stimulus douloureux était un accès vasculaire :

	Etude SC 20-01	Etude SC 09-99	Etude SC 10-00
	Placebo / Rapydan	Placebo / Rapydan	Placebo / Rapydan
Effectif total	21/ 43*	30 / 30**	30 / 30**
3 - 6 ans	10 / 22	0	0
7-18 ans	11 / 21	30 / 30	30 / 30
Durée d'application	20 minutes	30 minutes	20 minutes
Geste douloureux	pose d'un cathéter veineux ou ponction veineuse	ponction veineuse	ponction veineuse
Age moyen (ans) [étendue]	7,7 ± 4,4 [3-16] / 8 ± 4,6 [3-17]	12,9 ± 3,1 [7-18] / 12,5 ± 3 [7-18]	13,3 ± 2,7 [7-17] / 13,5 ± 2,8 [8-17]
Score Oucher photographique médiane [étendue]	80 [0-100] / 0 [0-100] †	Sans objet	Sans objet
Score Oucher numérique médiane [étendue] (en mm)	50 [0-80] / 7,5 [0-100] NS	35 [0-100] / 0 [0-100] ‡, †	20 [0-80] / 0 [0-20] ‡, †

* : nombre de patients pris en compte pour l'analyse d'efficacité = 20/41, randomisation ½ prévue dans le protocole ; ** : tous les patients inclus ont été pris en compte dans l'analyse ; † : p<0,01 ; ‡ : p< 0,001

- Etude dont le stimulus douloureux était une injection de lidocaïne administrée avant une intervention dermatologique mineure

	Etude SC 21-01
	Placebo / Rapydan
Effectif total*	47 / 41
3 - 6 ans	22 / 20
7-17 ans	25 / 21
Durée d'application	30 minutes
Age moyen (ans) ± écart type [étendue]	8,2 ± 4,4 [3 -17] / 8,9 ± 4,1 [3 -15]
Score Oucher photographique médiane [étendue]	70 [0-100] / 0 [0-100] †
Score Oucher numérique médiane (mm)	10 / 10 NS

*tous les patients inclus ont été pris en compte dans l'analyse ; † : p=0,005 ;

3.2. Tolérance

Les données de tolérance portent sur 1848 sujets dont 1328 ont reçu au moins une application de Rapydan. Les autres sujets ont eu une application d'une formule en développement (ne différant de la formulation finale que par la composition de ses excipients) ou la formulation finale sans composant chauffant. Les effets indésirables les plus fréquemment constatés au cours du développement clinique ont été l'érythème (71% des cas), l'œdème (12%) et le blanchiment de la peau (12%) au site d'application. Ces effets

indésirables ont été le plus souvent d'intensité modérée et réversibles après le retrait de l'emplâtre. Dans l'étude comparative entre RPYDAN et EMLA, un érythème bien défini a été observé dans 38% des cas, et un blanchiment léger à marqué dans 15% des cas après RPYDAN ; un érythème bien défini a été observé dans 7% des cas et un blanchiment léger à marqué dans 44% des cas après EMLA. Un cas d'œdème léger ou très léger a été observé dans chaque groupe,

Il est d'autre part précisé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit que « des réactions allergiques ou anaphylactoïdes associées à la lidocaïne, à la tétracaïne ou aux autres constituants de RPYDAN peuvent survenir. La tétracaïne peut provoquer ces réactions avec une incidence supérieure à la lidocaïne. »

3.3. Conclusion

Chez l'adulte :

Dans deux études contre placebo, RPYDAN a été significativement plus efficace sur la prévention de la douleur provoquée par une ponction veineuse ou une intervention dermatologique superficielle, pour une durée d'application de 20 ou 30 minutes selon les études.

Une seule étude a comparé l'efficacité préventive de RPYDAN à celle d'un traitement de référence, EMLA crème. Le stimulus douloureux était une ponction veineuse. Les patients étaient répartis en quatre groupes correspondant chacun à une durée d'application (10, 20, 30 et 60 minutes). RPYDAN a été significativement plus efficace qu'EMLA crème pour les durées d'application de 10, 20 et 30 minutes. Le score EVA médian le plus bas après RPYDAN (2 mm versus 13 mm pour EMLA crème) a été mesuré après 30 minutes d'application (durée figurant dans l'AMM). Cependant, cette différence ne peut être considérée comme cliniquement pertinente (2)

Chez l'enfant :

Trois études ont comparé l'efficacité de RPYDAN à celle d'un placebo sur la prévention de la douleur provoquée par une ponction veineuse ou la pose d'un cathéter veineux, après application de l'emplâtre pendant 20 ou 30 minutes selon les études.

- Une seule de ces études a inclus des enfants de 3 à 18 ans. RPYDAN a été significativement plus efficace que le placebo dans le seul sous-groupe des enfants 3 à 6 ans (scores médians à l'échelle Oucher photographique : 0 / 80) (3).

- Dans les 2 autres études, dont les patients étaient âgés de 7 à 18 ans, RPYDAN a été significativement plus efficace que le placebo. Les scores médians à l'échelle Oucher numérique ont été de 0 mm / 35 mm dans l'étude SC 09-99 et de 0 mm / 20 mm dans l'étude SC 10-00 (3).

Une étude a comparé l'efficacité de RPYDAN à celle d'un placebo sur la prévention de la douleur provoquée par une injection de lidocaïne après application de l'emplâtre pendant 30 minutes. Les enfants inclus étaient âgés de 3 à 17 ans. RPYDAN a été significativement plus efficace que le placebo dans le seul sous-groupe des enfants de 3 à 6 ans (scores médians à l'échelle Oucher photographique : 0 / 70) (3).

2 « chez l'adulte, on admet qu'une différence de 20 mm sur EVA traduit un changement d'intensité de la douleur cliniquement perceptible » cf recommandation de l'ANAES - Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans.- Mars 2000.

3 « chez l'enfant, l'objectif immédiat d'un traitement antalgique est de ramener, si possible, l'intensité de la douleur en dessous du seuil de 3/10 (soit 30 mm) sur EVA » cf recommandation de l'ANAES - Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans.- Mars 2000.

La comparaison au produit de référence EMLA crème n'a donc été effectuée que chez l'adulte, après une douleur provoquée par ponction veineuse.

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés au cours du développement clinique ont été l'érythème (71% des cas), l'œdème (12%) et le blanchiment de la peau (12%). Ces effets indésirables ont été le plus souvent d'intensité modérée et réversibles après le retrait de l'emplâtre. Dans l'étude comparative entre ROPYDAN et EMLA, un érythème bien défini a été observé dans 38% des cas, et un blanchiment léger à marqué dans 15% des cas après ROPYDAN ; un érythème bien défini a été observé dans 7% des cas et un blanchiment léger à marqué dans 44% des cas après EMLA. Un cas d'œdème léger ou très léger a été observé dans chaque groupe,

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- L'affection concernée par ce traitement est la douleur aiguë survenant lors de ponctions ou injections chez l'enfant à partir de 3 ans et lors de ponction, injections ou interventions chirurgicales superficielles chez l'adulte.
Cette douleur peut entraîner une altération de la qualité de vie, particulièrement lors de gestes répétitifs.
- La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Intérêt de santé publique :
Les douleurs aiguës induites par des gestes invasifs tels que les ponctions, injections ou chirurgies cutanées superficielles et relevant d'une anesthésie de surface de la peau saine représentent un fardeau de santé publique modéré.
L'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010).
Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu du fait de ROPYDAN un impact supplémentaire en termes de réduction de la morbidité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux spécialités existantes indiquées pour l'anesthésie locale de contact de la peau.
ROPYDAN ne devrait donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ROPYDAN.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité (EMLA crème et ses génériques, EMLA patch).
- Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Etant donné :

- que la comparaison à EMLA n'a été effectuée que chez l'adulte après une douleur provoquée par une ponction veineuse,
 - et qu'il n'a pas été effectué de comparaison directe entre ROPYDAN et EMLA chez l'enfant,
- La commission considère que ROPYDAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à EMLA dans les indications de l'AMM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le but du traitement est de prévenir la douleur provoquée par ponctions, injections ou chirurgie cutanée superficielle en peau saine chez l'adulte et par ponctions ou injections en peau saine chez l'enfant.

Une recommandation pour la pratique clinique (4) a précisé les points suivants :

- chez l'adulte, le seuil de douleur nécessitant une intervention thérapeutique est de 30 mm mesuré par EVA.
On admet qu'une différence de 20 mm sur EVA traduit un changement d'intensité de la douleur cliniquement perceptible.
- chez l'enfant, l'objectif immédiat d'un traitement antalgique est de ramener, si possible, l'intensité de la douleur en dessous du seuil de 3/10 (soit 30 mm) sur EVA.

Du fait de son délai d'action de 30 minutes, Ropydan est une option thérapeutique supplémentaire intéressante, destinée à l'anesthésie de surface de la peau saine avant ponctions ou injections chez l'adulte et chez l'enfant ou chirurgie cutanée superficielle chez l'adulte.

4.4. Population cible

La population cible de Ropydan est définie par les enfants à partir de 3 ans et les adultes pris en charge en collectivités et nécessitant une prévention de la douleur lors de ponctions et injections (chez les enfants à partir de 3 ans et les adultes), chirurgie cutanée superficielle (chez les adultes) sur peau saine. Nous ne disposons pas de données permettant de la quantifier.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

La commission souligne que le laboratoire n'a pas fait de demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

4.5.2 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4 Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans.- ANAES - Mars 2000.