



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 juin 2008

**NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable en ampoule**

- **Boîte de 5 ampoules de 10 ml : CIP : 559 917-7**

- **Boîte de 5 ampoules de 20 ml : CIP : 559 922-0**

**NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable en poche**

- **Boîte de 5 poches de 100 ml : CIP : 559 943-8**

- **Boîte de 5 poches de 200 ml : CIP : 560 009-3**

Laboratoire ASTRAZENECA

Ropivacaine chlorhydrate - Liste II - Date de l'AMM (par reconnaissance mutuelle) : 20 août 1996

Les ampoules de 2 mg/ml sont réservées à l'usage hospitalier ; les poches à 2 mg/ml sont à prescription hospitalière.

Motif de la demande : inscription Collectivités dans les deux extensions d'indication suivantes :

- **Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans** pour la solution à 2 mg/ml, en poche : dans le « **traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire)** »

(extension d'indication de décembre 2003).

- Chez l'enfant de moins 12 ans pour la solution à 2 mg/ml, en ampoule et en poche : chez l'enfant de 1 à 12 ans (extension d'indication d'octobre 2001 pour les ampoules et de mai 2007 pour les poches) et chez l'enfant de moins de 1 an (extension d'indication de mai 2007 pour les ampoules et les poches) : dans le « **traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris, par bloc péridural caudal et par perfusion péridurale continue** ».

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

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Ropivacaïne chlorhydrate

## 1.2. Indications

« *Adulte et enfant de plus de 12 ans :*

Solutions injectables à 2 mg/ml (ampoule et poche), à 7,5 mg/ml et à 10 mg/ml :

- Anesthésie chirurgicale :

- Bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors des césariennes.
- Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).
- Bloc périphérique (blocs plexiques et tronculaires).

- Traitement de la douleur aiguë :

- Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur postopératoire ou de l'accouchement par voie basse).
- Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltration).

Solution injectable à 2 mg/ml (poche) :

- **Traitement de la douleur aiguë :**

- **Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire).**

*Enfant de 0 à 12 ans :*

Solution injectable à 2 mg/ml (ampoule et poche) :

- **Traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris :**

- **Bloc péridural caudal.**
- **Perfusion péridurale continue.**

La ropivacaïne à la concentration de 2 mg/ml est adaptée au traitement de la douleur aiguë ».

## 1.3. Posologie

La ropivacaïne doit être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.

### 1.3.1 Chez l'adulte et enfant de plus de 12 ans

L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importants pour le choix de la dose. Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant. Elles constituent un guide d'utilisation chez l'adulte. Des variations individuelles peuvent survenir sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne « dose » correspondent aux doses moyennes nécessaires. Il convient de consulter les références standard disponibles, aussi bien pour les facteurs influençant les techniques spécifiques de bloc que ceux influençant les besoins individuels propres à chaque patient.

Indication	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)
Sol. à 2 mg/ml, en poche : bloc périphérique nerveux (bloc fémoral ou interscalénique) : Perfusion continue ou administration intermittente en bolus (douleur postopératoire)	2	5-10 ml/h 10 ml	10-20 mg/h

- Dans les études cliniques, une perfusion péridurale de NAROPEINE 2 mg/ml, seule ou mélangée à du fentanyl 1 à 4 µg/ml, a été administrée dans le traitement de la douleur postopératoire dans les 72 heures. Cette association améliore l'analgésie mais entraîne les effets indésirables des opiacés. Cette association a été étudiée uniquement pour NAROPEINE 2 mg/ml.
- Lorsque les blocs périphériques nerveux sont réalisés aussi bien en perfusion continue qu'en injections répétées, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire localement un traumatisme nerveux doivent être considérés.
- Dans les études cliniques, le bloc nerveux fémoral a été établi avec 300 mg de NAROPEINE 7,5 mg/ml et le bloc interscalénique avec 225 mg de NAROPEINE 7,5 mg/ml respectivement avant la chirurgie. L'analgésie était maintenue avec NAROPEINE 2 mg/ml. Le niveau de perfusion ou d'injections répétées de 10 à 20 mg par heure pendant 48 heures a permis une analgésie adéquate et bien tolérée.

### 1.3.2 Chez l'enfant âgé de 0 à 12 ans inclus (solution injectable à 2 mg/ml, ampoule et poche).

- L'usage de la ropivacaïne chez le prématuré n'a pas été documenté.
- Les doses indiquées ci-dessus constituent un guide d'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent survenir. Une réduction proportionnelle de la dose peut être nécessaire chez les enfants ayant un poids plus élevé que 25 kg et doit reposer sur le poids idéal.
- Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique comme ceux dépendant du patient.

Traitement de la douleur aiguë en per et postopératoire :			
	Concentration mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
Bloc péridural caudal : injection unique (blocs en dessous de D 12 chez les enfants ayant un poids allant jusqu'à 25 kg)	2	1	2
Perfusion péridurale continue (chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg) :			
De 0 à 6 mois :			
- Dose bolus <sup>(a)</sup>	2	0,5-1	1-2
- Perfusion jusqu'à 72 heures	2	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
De 6 à 12 mois :			
- Dose bolus <sup>(a)</sup>	2	0,5-1	1-2
- Perfusion jusqu'à 72 heures	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
De 1 à 12 ans :			
- Dose bolus <sup>(b)</sup>	2	1	2
- Perfusion jusqu'à 72 heures	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

<sup>(a)</sup> Les plus faibles doses sont recommandées pour les blocs périduraux thoraciques alors que les plus fortes doses sont recommandées pour les blocs périduraux lombaires et caudaux.

<sup>(b)</sup> Recommandé pour les blocs périduraux lombaires. En pratique, la dose bolus doit être réduite pour l'analgésie péridurale thoracique.

Une injection unique de ropivacaïne 2 mg/ml produit une analgésie postopératoire adéquate pour la majorité des patients en dessous de D 12 lorsque la dose de 2 mg/kg est administrée dans un volume de 1 ml/kg.

Des doses jusqu'à 3 mg/kg de ropivacaïne 3 mg/ml ont été étudiées chez des enfants de plus de 4 ans. Néanmoins, cette concentration est associée à une incidence plus élevée du bloc moteur.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

N	: SYSTEME NERVEUX
N01	: ANESTHESIQUES
N01B	: ANESTHESIQUES LOCAUX
N01BB	: AMIDES
N01BB09	: ROPIVACAINE

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les anesthésiques locaux de type amino-amides injectables de longue durée d'action (bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne) en analgésie par voie loco-régionale quelque soit la technique anesthésique mise en œuvre.

NB. Les spécialités listées ci-dessous ont un libellé d'indication qui mentionne explicitement le traitement de la douleur aiguë per/postopératoire ; les dosages retenus sont ceux mentionnés dans la rubrique posologie du RCP.

Les médicaments strictement comparables (même indication, même voie d'administration)

**A- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : traitement de la douleur aiguë : bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire) :**

Bupivacaïne :

- « Anesthésie régionale : blocs périphériques (tronculaire et plexique), pour une anesthésie chirurgicale ou une analgésie, y compris obstétricales » : BUPIVACAINE AGUETTANT 0.25% sol inj

- « Analgésie par bloc divers » :

- BUPIVACAINE ADRENALINE AGUETTANT 0.25% sol inj
- BUPIVACAINE ADRENALINE MERCK 0.25% sol inj
- BUPIVACAINE B BRAUN 0.25% (2.5 mg/ml) sol inj
- BUPIVACAINE MERCK 0.25% sol inj

**B- Traitement de la douleur aiguë per et post opératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris dans l'indication « perfusion péridurale continue » :**

- BUPIVACAINE AGUETTANT 0.25% sol inj « en perfusion péridurale lombaire continue chez l'enfant à partir de 4 mois. »
- BUPIVACAINE B BRAUN 0.25% (2.5 mg/ml) sol inj
- BUPIVACAINE MERCK 0.25% sol inj
- BUPIVACAINE ADRENALINE AGUETTANT 0.25% sol inj
- BUPIVACAINE ADRENALINE MERCK 0.25% sol inj

Autres médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique (même indication, autres techniques anesthésiques)

**A- Traitement de la douleur aiguë (douleur postopératoire) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :**

Bupivacaïne par voie « centrale » :

- « Anesthésie régionale : blocs centraux (péridural et rachidien), pour une anesthésie chirurgicale ou une analgésie, y compris obstétricales » : BUPIVACAINE AGUETTANT 0.25% sol injectable
- « Analgésie péridurale dans le traitement de la douleur au cours d'algies diverses : néoplasiques, postopératoires, post-traumatiques, arthritiques. »
  - BUPIVACAINE ADRENALINE AGUETTANT 0.25% sol injectable
  - BUPIVACAINE ADRENALINE MERCK 0.25% sol injectable
  - BUPIVACAINE MERCK 0.25% sol injectable
  - BUPIVACAINE B BRAUN 0.25% (2.5 mg/ml) sol injectable

Lévobupivacaïne par voie « centrale » :

« Perfusion péridurale continue ou administration par bolus unique ou répété pour le traitement de la douleur (en particulier douleurs postopératoires ou de l'accouchement) » : - CHIROCAINE 2.5 mg/ml sol injectable

Ropivacaïne par voie « centrale » :

- « Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur postopératoire ou de l'accouchement par voie basse). » : NAROPEINE 2 mg/ml ; 7,5mg/ml et 10 mg/ml sol injectable .

**B- Traitement de la douleur aiguë per et post opératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris :**

Levobupivacaïne pour une « analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/ ilio-hypogastrique) chez l'enfant de moins de 12 ans »:

- CHIROCAINE 2.5 mg/ml et 5 mg/ml sol injectable

Bupivacaïne : « par blocs divers »

- BUPIVACAINE AGUETTANT 0.25% sol injectable
- BUPIVACAINE B BRAUN 0.25% (2.5 mg/ml) sol injectable
- BUPIVACAINE MERCK 0.25% sol injectable
- BUPIVACAINE ADRENALINE AGUETTANT 0.25% sol injectable
- BUPIVACAINE ADRENALINE MERCK 0.25% sol injectable

**2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Les autres anesthésiques locaux (mépivacaïne : CARBOCAINE ; lidocaïne : XYLOCAINE) utilisées pour une analgésie par voie loco-régionale, les analgésiques opioïdes (notamment morphine, fentanyl<sup>1</sup>, sufentanyl<sup>2</sup>) indiqués dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez l'adulte et/ou l'enfant, par voie orale ou parentérale et les autres analgésiques utilisées en association.

<sup>1</sup> FENTANYL injectable a pour indication « Analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) » et « par voie péridurale soit de façon isolé soit en association aux anesthésiques locaux ».

<sup>2</sup> Le sufentanyl a pour indication : « En administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire ». SUFENTA et SUFENTANYL RENAUDIN 10 µg/2 ml; 50 µg/10 ml et 250 µg/5 ml solutions injectables.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, 2 études (SP-ROA-0026 et SP-ROP-0005) ont été présentées par le laboratoire.

Dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris, par bloc péridural caudal et par perfusion péridurale continue, 5 études ont été présentées : 3 (SP-ROA-11, 12 et 13) dans le bloc péridural caudal et 2 (SP-ROA-15 et 16) en perfusion péridurale continue.

#### 3.1. Efficacité

Dans le traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

- Une étude de pharmacocinétique et de recherche de dose (SP-ROA-0026, 27 adultes) avait pour objectif l'évaluation de la concentration plasmatique de la ropivacaïne et de son métabolite principal au cours d'une perfusion continue postopératoire interscalénique après un bloc du plexus brachial interscalénique réalisé pour chirurgie majeure de l'épaule.
- Une étude (SP-ROP-0005, 138 adultes) avait pour objectif de comparer après chirurgie majeure du genou (prothèse totale du genou, ligaments croisés) l'efficacité analgésique et la tolérance d'un bloc fémoral de ropivacaïne 2mg/ml selon trois modalités d'administration : bloc fémoral contrôlé par le patient par administration intermittente, perfusion continue seul ou associé à une administration intermittente.

Ces deux études ne permettent pas de situer la ropivacaïne dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, ces 2 études n'ont concerné que des patients de plus de 18 ans.

Dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans :  
Par bloc péridural caudal :

Chez le nouveau-né et le nourrisson :

- une étude non comparative (SP-ROA-12, 37 enfants) avait pour objectif la détermination des caractéristiques pharmacocinétiques de la ropivacaïne après injection épidurale pour bloc caudal unique.

Chez l'enfant de plus de 1 an :

- une étude (SP-ROA-11, 20 enfants) non comparative a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la ropivacaïne 2 mg/ml chez les enfants de 1 à 8 ans après injection caudale d'une dose unique de ropivacaïne pour le traitement de la douleur postopératoire après des interventions chirurgicales sous anesthésie générale ou sédation.
- La seconde étude de recherche de dose (SP-ROA-13, 110 enfants) avait pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de 3 posologies de ropivacaïne (1, 2 et 3 mg/kg) administrées à raison de 1, 2 et 3 mg/ml à des enfants âgés de 4 à 12 ans, pour le traitement de la douleur après une intervention pour hernie inguinale.

Ces 3 études, non comparatives, ne permettent pas de situer la ropivacaïne dans la stratégie thérapeutique.

### Par perfusion péridurale continue

- Chez le nouveau-né et le nourrisson, une étude (SP-ROA-16, 46 enfants) avait pour objectif la détermination des paramètres pharmacocinétiques de la ropivacaïne après perfusion péridurale continue de 36-72 heures.

- Chez l'enfant de 1 à 12 ans, une étude (SP-ROA-15, 34 enfants) avait pour objectif la détermination des paramètres pharmacocinétiques de la ropivacaïne après perfusion péridurale (lombaire) continue de 24 -72 heures.

Ces 2 études de pharmacocinétiques (non comparatives) ne permettent pas de situer la ropivacaïne dans la stratégie thérapeutique.

### Autres données cliniques :

Une recherche bibliographique (base de données medline) des études ayant comparé l'efficacité des anesthésiques locaux de type amino-amides de longue durée d'action (ropivacaïne, bupivacaïne et lévobupivacaïne) à visée analgésique per et post opératoire a été faite. Les résultats de plusieurs études (réf.<sup>3,4,5,6,7</sup>) montrent une efficacité analgésique comparable, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

## **3.2. Effets indésirables**

Selon le RCP de NAROPEINE, le profil des effets indésirables de la ropivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action. Le pourcentage de patients susceptibles de présenter des effets indésirables varie en fonction de la voie d'administration.

Les effets indésirables systémiques ou locaux de NAROPEINE surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intravasculaire accidentelle. Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont des nausées et une hypotension artérielle. Il est difficile de distinguer ceux attribuables à l'état clinique, aux effets attendus du bloc ou à des réactions dues au médicament.

Une neuropathie et des anomalies médullaires (par exemple syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval), qui peuvent aboutir dans de rares cas à des séquelles permanentes, ont été associées à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

### Données dans le cadre d'une utilisation pédiatrique de la solution injectable à 2 mg/ml :

- La pharmacocinétique de la ropivacaïne chez l'enfant de 0 à 12 ans a été déterminée par une analyse de population poolée sur des données recueillies chez 192 enfants (Cf. le RCP).

- Une attention particulière est recommandée chez le nouveau-né en raison de l'immaturité des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de la ropivacaïne observée dans les essais cliniques chez les nouveau-nés semble indiquer qu'il peut y avoir une augmentation du risque de toxicité systémique dans ce groupe d'âge, notamment lors d'une perfusion péridurale continue. Les troubles cardiaques sévères sont rares.

<sup>3</sup> Simpson D, Curran MP, Oldfield V et al. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*. 2005;65(18):2675-717.

<sup>4</sup> Ivani G, DeNegri P, Conio A et al. Comparison of racemic bupivacaine, ropivacaine, and levo-bupivacaine for pediatric caudal anesthesia: effects on postoperative analgesia and motor block. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(2):157-61.

<sup>5</sup> Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogni V et al. Caudal 0.2% ropivacaine is less effective during surgery than 0.2% levobupivacaine and 0.2% bupivacaine: a double-blind, randomized, controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2006 ;16(9):955-61 et *Br J Anaesth* 2005;94:366-71.

<sup>6</sup> Astuto M, Disma N, Arena C. Levobupivacaine 0.25% compared with ropivacaine 0.25% by the caudal route in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 ;20(10):826-30.

<sup>7</sup> Breschan C, Jost R, Krumpholz R et al. A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. *Paediatr Anaesth*. 2005 ;15(4):301-6.

- Les doses recommandées chez les nouveau-nés sont basées sur des données cliniques limitées. Lorsque la ropivacaïne est administrée dans ce groupe d'âge, une surveillance régulière de la toxicité systémique et de neurotoxicité locale est nécessaire ; cette dernière doit être poursuivie après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaïne étant plus lente chez le nouveau-né.

L'expérience clinique dont on dispose pour la ropivacaïne montre une bonne marge de sécurité lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées.

### **3.3. Conclusion**

Selon les données présentées par le laboratoire, l'évaluation clinique de la ropivacaïne (NAROPEINE) dans les extensions d'indication - traitement de la douleur aiguë postopératoire par bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans par bloc péridural caudal ou perfusion péridurale continue - repose sur les résultats d'études de pharmacocinétique et/ou de recherche de dose. Ces données non comparatives ne permettent pas de situer la ropivacaïne dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, l'efficacité de l'analgésie par voie loco-régionale dépend aussi de la technique utilisée (voie centrale ou périphérique) ; le choix de la technique dépend du type de chirurgie, de l'âge du patient et de son état clinique.

Plusieurs études comparatives publiées montrent que l'efficacité de la ropivacaïne dans ces indications est comparable à celle des autres anesthésiques locaux de type amino-amides de longue durée d'action (bupivacaïne et lévobupivacaïne) utilisés à visée analgésique per et postopératoire.

L'expérience clinique disponible montre une bonne marge de sécurité aux doses recommandées. Les troubles cardiaques sévères et les complications neurologiques sont rares. Sur la base des études cliniques disponibles, le profil de tolérance des anesthésiques locaux de type amino-amides injectables de longue durée d'action (bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne) apparaît comparable.



## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu dans les extensions d'indication

La prise en charge de la douleur postopératoire est essentielle après une intervention chirurgicale. Une analgésie par voie loco-régionale est justifiée dans le traitement des douleurs sévères ou prévues comme telles après chirurgie.

Un contrôle efficace des douleurs est associé à une réduction des complications postopératoires comme une récupération fonctionnelle plus rapide après chirurgie orthopédique. Des douleurs aiguës altèrent gravement la qualité de vie.

NAROPEINE est un traitement symptomatique des douleurs aiguës per et postopératoires dans le cadre d'une analgésie par voie loco-régionale.

#### Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les douleurs aiguës (post-opératoires) relevant d'une analgésie par voie loco-régionale, chez l'adulte ou l'enfant, peut être considéré comme modéré.

L'amélioration du traitement des douleurs post-opératoires participe au besoin de santé publique que constitue l'amélioration du traitement de la douleur (notamment GTNDO\* : prise en charge de la douleur). Ce besoin, en particulier chez l'enfant, n'est qu'en partie couvert par les autres anesthésiques locaux actuellement disponibles.

Pour les patients nécessitant une analgésie post-opératoire, la spécialité NAROPEINE n'a qu'un avantage potentiel en termes de tolérance par rapport à la bupivacaine (toxicité cardiaque et bloc moteur moindres). Et, compte tenu de l'absence d'études d'efficacité (comparatives), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbidité et qualité de vie pour NAROPEINE, par rapport notamment à la lévobupivacaine.

La spécialité NAROPEINE ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique.

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

\*Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Le rapport efficacité/effets indésirables de la ropivacaïne est important dans ces indications. Il existe des alternatives. NAROPEINE est un médicament de première intention.

Le service médical rendu par NAROPEINE est important dans les deux extensions d'indication.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

- « Dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans : - par bloc péridural caudal ; - par perfusion péridurale continue », la Commission estime que NAROPEINE en solution injectable à 2 mg/ml (ampoule et poche) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) uniquement chez le nourrisson de moins de 4 mois.

- « Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë : bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire), NAROPEINE en solution injectable à 2 mg/ml (poche) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le choix de la technique anesthésique et de l'agent anesthésique dépendent notamment de l'indication chirurgicale, l'état clinique du patient et de l'expérience du praticien. Plusieurs méthodes anesthésiques peuvent être utilisées : voie d'administration centrale ou périphérique, choix du bloc nerveux périphérique, modalités d'administration (trois méthodes d'administration sont ainsi possibles par voie péridurale : injection en bolus, en perfusion continue et analgésie contrôlée par le patient (PCEA)).

Chez l'adulte et chez l'enfant, l'anesthésie loco-régionale est réservée aux patients opérés ayant une douleur sévère ou prévue comme telle.

La ropivacaïne (NAROPEINE) représente une alternative à la prescription de la lévobupivacaïne ou à celle de la bupivacaïne.

Le traitement des douleurs aiguës per et postopératoire par voie locorégionale a fait l'objet de plusieurs travaux de la SFAR publiés en 1997<sup>8 9</sup> et en 1999<sup>10 11</sup>.

#### 4.3.1 Dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire en pédiatrie par bloc péridural caudal ou par perfusion péridurale continue.

« L'utilisation de l'anesthésie locorégionale (ALR) en pédiatrie diminue les besoins en agents anesthésiques peropératoires et en analgésiques postopératoires. L'ALR et l'anesthésie générale (AG) viennent en complément l'une de l'autre pour assurer une prise en charge optimale per et post-chirurgicale». (conférence d'experts, SFAR 1997).

« Les anesthésies péri-médullaires sont des méthodes invasives d'analgésie qui doivent être réservées aux opérés ayant une douleur sévère ou prévue comme telle. L'analgésie est fréquemment supérieure à celle obtenue par voie générale. La voie péridurale permet l'administration de morphine, d'anesthésiques locaux (AL) ou d'une association polymédicamenteuse dans le cadre d'une analgésie multimodale. L'association AL et opiacés par voie péridurale est recommandée ». (Conférence de consensus, SFAR/ANAES 1997).

« L'analgésie péridurale peut se faire par voie lombaire en thoracique. Il est préférable de la réserver aux enfants au-delà de 4 à 6 mois et plutôt par voie lombaire (meilleur rapport bénéfique/risque). En effet, avant l'âge de 4 à 6 mois, l'analgésie postopératoire par perfusion péridurale expose à des risques importants d'accumulation pour des raisons pharmacocinétiques. C'est pourquoi la technique ne doit pas être utilisée en dehors des centres spécialisés et pour des périodes ne dépassant pas 48 heures». (Consensus d'experts, SFAR 1999).

#### Choix d'un anesthésique local en analgésie loco-régionale<sup>12</sup>

- La plupart des études cliniques ont évalué les AL dans le cadre d'une analgésie péridurale par bloc caudal. Cette technique est mise en œuvre préférentiellement chez l'enfant de moins de 8 ans et pour la chirurgie sous-ombilicale (cure de hernie inguinale, orchidopexie, hypospadias ...).

<sup>8</sup> Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et chez l'enfant. Conférence de consensus SFAR/ANAES 12 décembre 1997.

<sup>9</sup> Anesthésie loco-régionale chez l'enfant. Conférence d'experts 1997, SFAR. In Ann Fr Anesth Réanim 1997 ;16 :fi 2-7.

<sup>10</sup> Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur post-opératoire. Groupes d'experts. SFAR 1999.

<sup>11</sup> Les blocs périphériques des membres de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. SFAR Décembre 2003.

<sup>12</sup> Réf. : Mazoit J.-X. Anesthésiques locaux en pédiatrie. Critères de choix. 12èmes journées des clubs de la Société française d'anesthésie et de réanimation pédiatrique (ADARPEF) -27 septembre 2006.

- Chez l'enfant de plus de 8 ans, un bloc périphérique (bloc ilio-inguinal par exemple) peut s'avérer plus approprié.
- Les techniques de bloc péridural continu, notamment thoracique sont à réserver aux opérateurs entraînés et aux centres qui en ont une grande expérience.

#### Place de la ropivacaïne

La ropivacaïne est apparue comparable à la lévobupivacaïne et à la bupivacaïne en termes d'efficacité analgésique (à doses équipotentes).

Selon certains experts, la ropivacaïne pourrait comme la levobupivacaïne avoir une toxicité cardiaque moindre que la bupivacaïne. Mais les données cliniques permettant de conclure sur ce point manquent, y compris chez l'enfant. Le bloc moteur induit par la lévobupivacaïne et la ropivacaïne par voie caudale ou péridurale serait plus court et moins intense que celui induit par la bupivacaïne.

#### Autres modalités anesthésiques

« Les blocs nerveux périphériques continus (BNPC) jouent un rôle capital dans la prise en charge de la douleur postopératoire en pédiatrie. Ils sont indiqués après chirurgie majeure des membres, après chirurgie pour laquelle la kinésithérapie postopératoire est immédiate et primordiale, et pour le traitement de l'algoneurodystrophie.

La ropivacaïne, et peut-être la lévobupivacaïne, paraît être l'anesthésique local de référence utilisée à de faibles concentrations et à faible débit »<sup>13</sup>.

#### **4.3.2 Traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans.**

« Les blocs nerveux périphériques sont indiqués après chirurgie orthopédique des membres. L'utilisation d'un cathéter, permettant l'administration continue ou discontinue d'antalgiques prolonge l'analgésie et facilite la rééducation postopératoire des patients. Souvent les blocs périphériques analgésiques sont associés à des antalgiques par voie générale, notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou paracétamol (analgésie multimodale). L'analgésie locorégionale est supérieure à celle obtenue avec des morphiniques par voie générale ou par PCA lors des douleurs dynamiques liées à la mobilisation active ou passive ». (Consensus d'experts, SFAR en 1999 : « attitude pratique pour la prise en charge de la douleur post-opératoire » ).

#### Place de la ropivacaïne

Selon la recommandation pour la pratique clinique de la SFAR (2003) concernant les blocs périphériques des membres chez l'adulte :

- Les agents pharmacologiques utilisables pour les blocs plexiques et tronculaires des membres comprennent les A.L. de durée d'action courte à intermédiaire (lidocaïne, mépivacaïne) et les A.L. de durée d'action longue (ropivacaïne, bupivacaïne). Pour tout acte dont la durée prévisible est d'1h30, il faut utiliser les A.L. de durée d'action longue.
- Note : la levobupivacaïne n'avait pas encore d'AMM, ce qui explique que sa place n'ait pas été discutée.*
- Le délai d'installation du bloc est plus court avec la ropivacaïne 0,75% qu'avec la bupivacaïne 0,5%.
- La durée du bloc est comparable après administration périnerveuse de ropivacaïne 0,75% et de bupivacaïne 0,5%.

#### Concernant les effets indésirables systémiques

- A dose égale, la toxicité systémique, cardiaque et neurologique de la ropivacaïne est moins importante que celle de la bupivacaïne.

<sup>13</sup> Réf. : Lacroix F. Analgésie locorégionale périphérique continue chez l'enfant. Ann Fr Anesth Reanim 2007 ;26(6) : 554-559.

- Tous les agents sont susceptibles de provoquer des accidents convulsifs (1/800 à 1/1500 blocs). Le rapport de toxicité neurologique de la bupivacaïne, de la ropivacaïne et la lidocaïne est respectivement d'environ 4:3:1.
- La bupivacaïne, l'étidocaïne et, dans une moindre mesure, la ropivacaïne peuvent induire des accidents cardiaques graves susceptibles de provoquer le décès. Ces accidents sont rares.
- L'allergie aux A.L. de type amide est très rare, mais les solutions adrénalinées contiennent des conservateurs qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Selon certains experts, « après avoir induit un bloc initial, les anesthésiques locaux à longue durée d'action (ropivacaïne, lévobupivacaïne et bupivacaïne à faibles concentrations) sont recommandés pour l'analgésie continue. Par rapport à la ropivacaïne, le bupivacaïne expose les patients à un bloc moteur plus puissant et à une cardiotoxicité et une myotoxicité.

La lévobupivacaïne a une efficacité clinique comparable à celle de la bupivacaïne ; sa cardiotoxicité se situe entre celle de la bupivacaïne et de la ropivacaïne »<sup>14</sup>.

Cependant, ces observations ne sont pas validées par des données cliniques.

#### Autres techniques

Les blocs périmédullaires<sup>15</sup> font appel à la rachianesthésie (anesthésie sous arachnoïdienne ou intrathécale) ou aux techniques épidurales (péridurales). Les agents de l'analgésie postopératoire par voie périmédullaire comprennent des anesthésiques locaux (ropivacaïne, bupivacaïne et lévobupivacaïne notamment), des opiacés (morphine, alfentanil, fentanyl et sufentanyl) qui ont une action analgésique synergique par voie intrathécale et péridurale avec les anesthésiques locaux ainsi des adjuvants (adrénaline, clonidine).

Selon le consensus d'experts de SFAR de 1999 (« attitude pratique pour la prise en charge de la douleur post-opératoire ») :

- En dehors des contre-indications, l'analgésie périmédullaire (essentiellement par voie péridurale) est particulièrement réservée aux patients pouvant présenter un handicap respiratoire ou cardiovasculaire et/ou opérés d'une chirurgie douloureuse ou prévue comme telle. L'analgésie péridurale lombaire ou thoracique est surtout indiquée après chirurgie du thorax et de l'abdomen ainsi que pour la chirurgie orthopédique.
- Pour la chirurgie orthopédique des membres inférieurs, l'analgésie péridurale s'inscrit comme la suite de la technique d'anesthésie. Une analgésie comparable peut cependant être obtenue avec les blocs nerveux tronculaires.

#### **4.4. Population cible dans les deux extensions d'indication**

**4.4.1** Extension d'indication chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë d'un bloc périphérique nerveux continu par perfusion continue ou par administration intermittente en bolus (douleur post-opératoire).

Selon les recommandations de la SFAR<sup>16</sup>, les interventions susceptibles de bénéficier d'un bloc périphérique nerveux continu sont la chirurgie de l'épaule, du genou, de la hanche et du pied. Selon les données du PMSI (2005), il a été dénombré respectivement 33 048, 50 035, 23 552 et 63 352 actes concernant ce type de chirurgie, soit environ 170 000 actes. On peut estimer que la population cible serait au plus de 170 000 patients.

**4.4.2** Extension d'indication chez l'enfant jusqu'à 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire par bloc péridural caudal ou par perfusion péridurale continue.

<sup>14</sup> Fuzier R., Fourcade O.. Cathéter nerveux périphérique. Ann Fr Anesth Reanim. 2006;25(1):84-8.

<sup>15</sup> Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. SFAR. 2006.

<sup>16</sup> Les blocs périphériques des membres de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. SFAR. Décembre 2003.

Le bloc caudal est la technique d'anesthésie loco-régionale la plus pratiquée en pédiatrie. Elle est adaptée à la chirurgie sous-ombilicale - cure de hernie inguinale, orchidopexie, hypospadias. Une enquête<sup>17</sup> sur la pratique de l'anesthésie pédiatrique en France auprès de 1 526 anesthésistes-réanimateurs a été réalisée entre 1993 et 1994. Cette enquête a été actualisée en 2006<sup>18</sup>. Le travail préliminaire (47 centres participants) sur les 3 premiers mois est résumé ci-dessous :

Pratique de l'anesthésie en pédiatrie

Actes	Dénombrement sur 3 mois	Extrapolation sur 12 mois
AG + ALR centrales	2 701	10 804
AG + ALR périphériques	4 873	19 492
Ensemble des AG	32 124	128 496
ALR injection unique		
Membre supérieur	473	1 892
Membre inférieur	707	2 828
Tronc	3 136	12 544
Total	4 316	17 264
ALR cathéter		
ALR centrale	341	1 364
ALR périphérique	216	864
Total	557	2 228

La population cible de NARPEINE en pédiatrie comprend :

- les enfants opérés sous anesthésie générale (AG) associée à une anesthésie loco-régionale (ALR) : 30 296 enfants (2 701 + 4 873 soit 7 574 par trimestre extrapolés sur 12 mois).
- Parmi ces enfants, 2 228 enfants (557 par trimestre extrapolés sur 12 mois) sont opérés sous ALR par cathéter.

La population cible de NARPEINE serait donc d'environ 30 000 enfants dont un peu plus de 2 000 pourraient bénéficier d'une administration continue.

#### 4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les deux extensions d'indication.

<sup>17</sup> Giaufre E. et al. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996; 83: 904-12.

<sup>18</sup> Lacroix F. et al. Enquête prospective Adarpef sur la morbidité de l'anesthésie locorégionale en pédiatrie : résultats préliminaires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007; 26 : S187 (R424).