

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} octobre 2008

**LENOXe 100 % (v/v), gaz médicinal liquéfié pour inhalation
bouteille aluminium de 10 l (code CIP 571467-8)**

AIR LIQUIDE SANTE FRANCE

Xénon 100 %

Liste I

Classe ATC : B01AE07

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 1^{er} octobre 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Xénon 100 %

Dans les conditions normales (1,013 bar, 15°C), 1 litre de gaz correspond à 1 litre de xénon 100 % (v/v).

1.2. Indication

Entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte ASA I-II¹, en association avec des morphiniques, au cours de l'anesthésie balancée. »

1.3. Posologie

«LENOXe 100 % (v/v), gaz médicinal liquéfié pour inhalation ne doit être utilisé qu'en présence d'un médecin anesthésiste-réanimateur disposant d'un matériel complet d'anesthésie, de ventilation et de réanimation. Un monitoring de la concentration inspirée en oxygène au cours de l'administration est obligatoire.

Prémédication

Choisir une prémédication adaptée aux besoins spécifiques du patient. Des anticholinergiques telle que l'atropine, peuvent être administrés.

Induction de l'anesthésie

Le xénon n'est pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie. Pour l'induction, il est préférable d'utiliser un agent anesthésique intraveineux.

Entretien de l'anesthésie

Chez l'adulte

La concentration de xénon dans l'air inspiré recommandée au cours d'une anesthésie générale dépend des besoins spécifiques du patient, de la nature de l'intervention à pratiquer et de l'administration concomitante d'autres médicaments anesthésiques ou morphiniques. Elle est comprise entre 51 et 69 % (v/v). Si le relâchement musculaire s'avère insuffisant, des myorelaxants peuvent être administrés.

La CAM₅₀ (Concentration Alvéolaire Minimale permettant de supprimer la réaction à un stimulus douloureux chez 50 % des patients) est d'environ 60 ± 5 % (v/v)².

Le fentanyl peut être administré en association à des doses comprises entre 0,05 mg et 1,0 mg. Pour l'alfentanil en association, des doses de 50 µg/kg à 100 µg/kg ont été utilisées ; pour le rémifentanyl, des doses de 0,2 µg/kg/min à 0,5 µg/kg/min ont été utilisées.

En raison d'une expérience clinique limitée et du manque de données cliniques disponibles, l'administration concomitante d'un anesthésique volatile n'est pas recommandée.

¹ cf. annexe

² études réalisées avec du xénon à 1 CAM (Concentration Alvéolaire Minimale), en association avec du sufentanil administré en bolus de 10 µg

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la CAM₅₀ du xénon varie selon le sexe : elle est de 69,3 % (v/v) chez l'homme et de 51,5 % (v/v) chez la femme (avec 30 % d'oxygène).

Fin d'anesthésie

En fin d'anesthésie, l'administration de xénon est interrompue. Bien que le risque d'hypoxie de dilution soit plus faible avec le xénon qu'avec le protoxyde d'azote, la concentration inspirée en oxygène devra être augmentée jusqu'à atteindre 100 %.

Mode d'administration

Le xénon doit être administré uniquement en mélange avec au minimum 30 % d'oxygène.

Administration par inhalation

Le xénon doit être administré avec un appareil d'anesthésie de type classique, préalablement étalonné spécifiquement pour le xénon. La durée de l'anesthésie au xénon dépend de la nature de l'intervention chirurgicale.

La technique d'administration employée doit permettre d'éviter l'administration de xénon seul [ou d'un mélange présentant une pression partielle de ce gaz inerte trop élevée et donc toxique], de façon à maintenir une concentration inspirée en oxygène suffisante. En raison de l'accumulation d'azote qui se produit lorsque le xénon est utilisé avec un appareil d'anesthésie en circuit fermé et pour maintenir une oxygénation correcte, il est recommandé de réinjecter un mélange frais "oxygène-xénon" dans le circuit quand la concentration en xénon descend en dessous de 60 %. Chez les patients nécessitant une concentration d'oxygène supérieure à 30-35 % pour maintenir une saturation correcte de l'hémoglobine en oxygène, l'accumulation d'azote et la concentration en oxygène requise auront pour effet de réduire la concentration en xénon, laquelle sera alors nettement inférieure à 1 CAM. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N : Système nerveux
N01 : Anesthésiques
N01A : Anesthésiques généraux
N01AX : Autres anesthésiques généraux
N01AX15 : Xénon

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des anesthésiques généraux volatiles.

- *Hydrocarbures halogénés* :
 - o Isoflurane
 - AERRANE solution pour inhalation
 - FORENE solution pour inhalation
 - ISOFLURANE BELAMONT solution pour inhalation
 - o halothane-HALOTHANE BELAMONT liquide pour inhalation par vapeur
 - o sévoflurane
 - SEVOFLURANE BAXTER liquide pour inhalation par vapeur 1ml/ml

- SEVORANE liquide pour inhalation par vapeur
- o desflurane-SUPRANE solution pour inhalation
- *Autres anesthésiques*
- o protoxyde d'azote
 - PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AGA MEDICAL gaz pour inhalation
 - PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTE France gaz pour inhalation
- o oxygène, protoxyde d'azote
 - PROTOXYDE D'AZOTE OXYGENE MEDICAL ALS gaz pour inhalation
 - MEDIMIX gaz pour inhalation
 - KALINOX gaz pour inhalation

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des anesthésiques généraux injectables.

- *Barbituriques non associés :*
- o thiopental sodique -PENTOTHAL 1g
- *Anesthésiques opioïdes :*
- o fentanyl citrate
 - FENTANYL DAKOTA PHARM 0,1 mg/2 ml et 0,5 mg/10 ml
 - FENTANYL MERCK 100 µg/2 ml et 500 µg/10 ml
 - FENTANYL PANPHARMA 0,1 mg/2 ml et 0,5 mg/10 ml IV/péridurale
 - FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml IV et péridurale
 - FENTANYL JANSSEN 0,1 mg/2 ml et 0,5 mg/10 ml
- o sufentanil citrate
 - SUFENTA 10 µg/2 ml et 250 µg/5 ml et 50 µg/10ml IV et péridurale
 - SUFENTANIL AGUETTANT 50 µg/ml IV et péridurale et 5 µg/ml
 - SUFENTANIL MERCK 50 µg/ml et 5 µg/ml IV/péridurale
 - SUFENTANIL PANPHARMA 50 µg/ml et 5 µg/ml IV/péridurale
 - SUFENTANIL RENAUDIN 50 µg/ml et 5 µg/ml IV ou péridurale
- o alfentanil chlorhydrate-RAPIFEN 1 mg/2 ml et 5 mg/10 ml
- o rémifentanil chlorhydrate-ULTIVA 1mg, 2 mg, 5 mg
- *Autres anesthésiques généraux*
- o propofol
 - DIPRIVAN 2%, 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml
 - PROPOFOL DAKOTA PHARM 10 mg/ml
 - PROPOFOL FRESENIUS 1%
 - PROPOFOL LIPURO 1%
 - PROPOFOL MERCK 20 mg/ml
- o étomidate -ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml
- o oxybate de sodium -GAMMA OH 20 %
- o étomidate -HYPNOMIDATE 2 mg/ml
- o kétamine chlorhydrate-KETAMINE PANPHARMA 100 mg/ml, 250 mg/5ml, 50 mg/5 ml

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier LENOXe repose sur les données issues de 4 essais contrôlés, randomisés *versus* comparateur actif :

-les études randomisées *versus* (isoflurane±N₂O) (MG-Xe-01/98 et MG-Xe-01/99), ayant conduit à l'obtention de l'AMM

-2 autres études randomisées ; l'une *versus* isoflurane+N₂O et l'autre *versus* desflurane.

3.1. Efficacité

Deux études cliniques randomisées, ayant conduit à l'obtention de l'AMM, ont confirmé l'efficacité et la tolérance de l'anesthésie au xénon :

- Etude MG-Xe-01/98³ :

Objectif : comparaison de l'efficacité et de la tolérance du xénon (60 ± 5 % avec oxygène) *versus* isoflurane (60 ± 5 % N₂O avec oxygène) en anesthésie de maintenance, programmée, d'une durée de 2 heures maximum.

Méthodologie : étude randomisée contrôlée en simple aveugle. Le schéma thérapeutique a été le suivant :

Induction de l'anesthésie dans les 2 groupes :

- Propofol 1-2mg/kg à 5mg/kg
- Sufentanil 0,4 µg/kg
- Cisatracurium 0,1-0,2mg/kg

Maintenance :

Groupe A:

- Isoflurane (end tidal 0,5 vol %)
- N₂O (60 ± 5%)
- O₂ (≥ 30%)
- Sufentanil indiqué en fonction de l'état clinique : bolus de 10 µg

Groupe B:

- Xénon (60± 5%)
- O₂ (≥ 30)
- Sufentanil indiqué en fonction de l'état clinique : bolus de 10 µg

Une machine anesthésique en circuit fermée a été utilisée. Les patients ont été suivis 24 h après la fin de la chirurgie.

Critères d'inclusion : patients adultes, ayant un ASA I-III, durée de l'anesthésie inhalée ≥ 2 h.

Critères de non inclusion : urgence chirurgicale, femme potentiellement en âge de procréer, grossesse, allaitement, pression intra-crânienne augmentée, éthyliste chronique ou toxicomanie, saturation en oxygène inférieure à 90 %, infarctus du myocarde de moins de 6 mois d'ancienneté, AVC de moins de 12 mois d'ancienneté, dysfonction hépatique ou rénale, insuffisance cardiaque ou surrénale, diabète insulino-dépendant, incapacité juridique.

³ étude publiée : Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giunta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle AF, Nagele P, Xenon Study Group : *Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology* 2003; 98:6–13.

Critères de jugement :

L'index de récupération IR⁴ a été choisi pour critère de jugement principal. La formule suivante a été utilisée pour le calculer :

$$IR = \frac{1 + \text{score d'Aldrete}^5 \text{ 5 minutes après extubation}}{(2 \times \text{délai d'extubation}) + \text{délai d'ouverture des yeux}}$$

Parmi les critères secondaires, le temps d'extubation et le temps d'ouverture des yeux après la fin de la chirurgie ont été évalués.

Résultats : 224 patients ont été inclus dans cet essai : 112 dans chacun des groupes. L'index moyen de récupération a été de $0,76 \pm 0,35 \text{ min}^{-1}$ dans le groupe xénon et de $0,43 \pm 0,28 \text{ min}^{-1}$ dans le groupe isoflurane + N₂O, $p < 0,0001$. En pratique, et du fait du caractère composite du critère, il est difficile d'apprécier la quantité d'effet du xénon, sur le critère d'efficacité.

Le temps moyen d'extubation a été de $5,6 \text{ min} \pm 2,64$ dans le groupe xénon et de $9,9 \text{ min} \pm 5,9$ dans le groupe isoflurane. Le temps moyen d'ouverture des yeux a été de $4,6 \text{ min} \pm 2,1$ dans le groupe xénon et de $8,3 \text{ min} \pm 5,4$ dans le groupe isoflurane.

- Etude MG-Xe-01/99⁶ :

Objectif : comparaison de l'efficacité et de la tolérance du xénon *versus* isoflurane sur la récupération et la performance cardiaque, en anesthésie d'entretien.

Méthodologie : étude randomisée contrôlée en simple aveugle.

Le schéma thérapeutique a été le suivant :

Les patients ont été prémédiqués avec midazolam si besoin.

Induction dans les 2 groupes :

- Etomidate 0,15-0,4 mg/kg puis perfusion d'étomidate à 0,1-0,8 mg/kg/h
- Sufentanil 0,3-0,5 µg/kg
- Cisatracurium 0,1-0,2 mg/kg

Maintenance:

Groupe A:

- Isoflurane
- O₂ ($\geq 30\%$)
- Sufentanil indiqué en fonction de l'état clinique : bolus de 10 µg

Groupe B:

- Xénon ($60 \pm 5\%$)
- O₂ ($\geq 30\%$)
- Sufentanil indiqué en fonction de l'état clinique : bolus de 10 µg

Les patients ont été suivis 24 h après l'intervention chirurgicale.

⁴ Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Ruyffelaere-Moises L, Declerck N, Scherpereel P. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery : desflurane, sevoflurane and isoflurane. Br J Anaesth. 1999 ;82(3):355-9.

⁵ définition du score d'Aldrete : cf. Annexe Aldrete JA (1995) The post-anesthesia recovery scorerevised. J. Clin Anesth 7:89-91.

⁶ étude publiée : Wappler, F. et al. Multicenter Randomized Comparison of Xenon and Isoflurane on Left Ventricular Function in Patients Undergoing Elective Surgery. Anesthesiology. 2007 Mar ;106 (3):463-471.

Critères d'inclusion : patients adultes, de score ASA I-II, n'ayant pas d'antécédent de maladie cardiaque.

Critères de jugement :

Les critères d'évaluation principaux ont été :

- l'index de récupération
- la contractilité myocardique évaluée par échographie trans-œsophagienne : contraintes pariétales systoliques du ventricule gauche (LVESWS pour *Left Ventricular End-Systolic Wall Stress*) et vitesse de raccourcissement circonférentiel des fibres myocardiques corrigée en fonction du rythme cardiaque (Vcfc pour *velocity of circumferential fiber shortening with heart rate corrected*).

Parmi les critères secondaires, ont été évalués le temps d'extubation et le temps d'ouverture des yeux après la fin de la chirurgie.

Résultats : 259 patients ont été inclus. Cent trente et un patients ont reçu du xénon et 128 de l'isoflurane. Un patient a été exclu pour retrait de consentement. Sept patients sont sortis d'essai. L'index moyen de récupération a été de $0,56 \pm 0,39 \text{ min}^{-1}$ dans le groupe xénon et de $0,14 \pm 0,09 \text{ min}^{-1}$ dans le groupe isoflurane, $p < 0,0001$.

Le changement relatif de l'indice LVESWS par rapport à l'état initial a été de $-13,6 \% \pm 21,8$ dans le groupe isoflurane et de $0,2 \% \pm 26,6$ dans le groupe xénon, $p < 0,0001$. Le changement relatif de l'indice Vcfc par rapport à l'état initial a été de $-8,4 \% \pm 14,8$ dans le groupe isoflurane contre $1,5 \% \pm 17,3$ dans le groupe xénon, $p < 0,0001$. Les indices LVESWS et Vcfc sont des critères intermédiaires, composites et rendent difficiles l'interprétation concrète des résultats.

Le temps moyen d'extubation a été de $8,5 \text{ min} \pm 10,8$ dans le groupe xénon et de $25,1 \text{ min} \pm 13,05$ dans le groupe isoflurane.

Le temps moyen d'ouverture des yeux a été de $6,6 \text{ min} \pm 4,7$ dans le groupe xénon et de $23,8 \text{ min} \pm 11,8$ dans le groupe isoflurane.

- Etude randomisée versus isoflurane+N₂O⁷ :

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du xénon lors de l'anesthésie générale *versus* isoflurane+N₂O.

Traitements dispensés :

- groupe xénon ($60 \pm 5\%$) inhalé
- groupe isoflurane, à la concentration de 0,6-0,9 vol% + (O₂+N₂O)

Les critères principaux d'efficacité ont été les mesures de la fonction cognitive (test SKT⁸ : Syndrom-Kurztest ou *Syndrome Short Test*), du temps de récupération, de l'index de récupération, de la vigilance post opératoire, du score d'Aldrete, des paramètres hémodynamiques, sans hiérarchisation entre ces critères.

Critères d'inclusion : patients ASA I-II de plus de 18 ans, bénéficiant d'interventions chirurgicales planifiées, à savoir chirurgie viscérale sur les tissus mous, arthroscopie du genou, liposuccion, plastie d'augmentation mammaire, plastie de réduction mammaire.

⁷ Randomised interindividual comparison of the psychocognitive functions in the post-surgery wake-up-phase between isoflurane and Xenon with patients with the risk classification ASA I to II with elective anaesthesias (non publiée)

⁸ Lehfeld H, Erzigkeit H. The SKT—A Short Cognitive Performance Test for Assessing Deficits of Memory and Attention. *International Psychogeriatrics*, 1997 ;9 :115-21

Résultats d'efficacité

Dans chacun des 2 groupes, 40 patients ont été inclus.

- Résultats sur le score Aldrete

Le score d'Aldrete post chirurgical a été plus élevé dans le groupe xénon que dans le groupe isoflurane à 5 min ($p<0,001$), 15 min ($p<0,05$), 30 min et 45 min ($p<0,01$).

Le score d'Aldrete a été augmenté dans les 2 groupes mais le maximum a été atteint plus tôt dans le groupe xénon (15 min) que dans le groupe isoflurane (60 min).

- Résultats sur l'index de récupération

L'index de récupération a été de $0,73 \pm 0,38$ dans le groupe xénon et de $0,43 \pm 0,28 \text{ min}^{-1}$ dans le groupe isoflurane.

L'index de récupération a été meilleur dans le groupe xénon après les courtes interventions comme l'arthroscopie ($1,4 \text{ min}^{-1}$). L'index de récupération après liposuction (longue intervention) a été plus faible ($0,71 \text{ min}^{-1}$) dans le groupe xénon.

- Résultats sur le score SKT

Le score SKT 3 h après chirurgie a été plus bas dans le groupe xénon comparé au groupe isoflurane ($p<0,05$) mais les données chiffrées ne sont pas présentées dans le rapport d'étude.

- Etude randomisée xénon versus desflurane sur la fonction cognitive chez les sujets de 65 à 75 ans⁹ : 37 patients de 65 à 75 ans de statut ASA I-III ont subi une chirurgie élective d'une durée de 60 à 180 minutes. Un groupe a reçu du xénon ($n=18$) et un autre groupe ($n=20$) a reçu du desflurane. Le critère principal de jugement a été le score TAP (*Test for Attentional Performance*), test composite comprenant l'attention, la vigilance et la mémoire de travail. Après l'évaluation de l'état initial 12-24 h avant opération, les patients ont été suivis à 6-12 et 66-72 h après l'opération. La différence entre les deux groupes pour le test TAP, n'a pas été statistiquement significative.

3.2. Tolérance

Dans l'étude MG-Xe-01/98, 5 des 224 patients ont eu des événements indésirables sévères, 3 dans le groupe isoflurane (1 dysfonction ventilatoire, 1 embolie pulmonaire, 1 asystolie) et 2 dans le groupe xénon (1 dysfonction rénale et 1 embolie gazeuse). Aucun décès en cours d'essai n'a été à déplorer. Les paramètres respiratoires et hémodynamiques postopératoires ont été similaires dans les 2 groupes. Dans le groupe xénon, l'occurrence de nausées, vomissements et PONV (*PostOperative Nausea and Vomiting*) a été de 105 et 19 pour l'hypertension. Dans le groupe isoflurane, l'occurrence des événements d'hypertension a été de 74 et de 49 pour les PONV.

Dans l'étude MG-Xe-01/99, le nombre de patients ayant eu un ou plusieurs événements indésirables a été de 95 (73,6 %) dans le groupe xénon et 89 (70,1 %) dans le groupe isoflurane. Le nombre d'événements indésirables par patient a été de 1 à 6 dans le groupe xénon et de 1 à 7 dans le groupe isoflurane. Dans le groupe xénon, 75 patients ont eu des PONV et 43 dans le groupe isoflurane. La fréquence de l'hypertension artérielle a été plus élevée dans le groupe xénon que dans le groupe isoflurane (19 *versus* 6). Or, l'occurrence des hypotensions artérielles a été de 74 dans le groupe isoflurane. Il n'y a pas eu de décès en cours d'essai. Il y a eu un événement indésirable grave dans le groupe xénon (diminution de la saturation en oxygène).

Dans l'étude "*Randomised interindividual comparison of the psychocognitive functions in the post-surgery wake-up-phase between isoflurane and Xenon with patients with the risk*

⁹ Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, Kunitz O, Fimm B, Rossaint R. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anesthesia a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2007 98(6):756-762.

classification ASA I to II with elective anaesthetics”, aucun événement indésirable n’a été observé.

Dans une étude d’incidence, évaluant l’occurrence des nausées et vomissements chez 142 patients recevant du xénon *versus* 71 patients recevant du propofol a été menée¹⁰ il a été observé des PONV dans les 24 heures suivant l’intervention, chez 66,2 % des patients du groupe recevant du xénon, *versus* 35,2 % de ceux du groupe recevant du propofol ($p < 0,001$).

Par ailleurs, le RCP signale les éléments suivants :

Comme tout anesthésique inhalé, le xénon provoque une dépression respiratoire plus ou moins concentration-dépendante.

Dans le cas d’une anesthésie au xénon, les nausées et vomissements postopératoires sont très fréquents (jusqu’à 45 % des patients).

Tableau 1 : Evénements indésirables sous LENOXe

<u>Affections du système immunitaire :</u>	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	augmentation de la température, sudation pendant ou après l’intervention
	frissons
<u>Affections cardiaques :</u>	
Fréquent	Bradycardie
<u>Affections vasculaires :</u>	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Hypotension
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Nausées et vomissements postopératoires
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
Très rare ($\leq 1/10000$)	Spasmes bronchiques

Les événements suivants ont été observés dans le cadre d’études cliniques sans relation directe avec l’anesthésie au xénon :

- Arythmie
- Elévation des enzymes hépatiques
- Dysfonction rénale
- Hypersécrétion
- Hypocalcémie
- Hyperleucocytose
- Acidose métabolique
- Tachycardie.

¹⁰ Coburn M, Kunitz O, Apfel CC, Hein M, Fries M, Rossaint R. *Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. Br J Anaesth.* 2008 Jun;100(6):787-91.

3.3. Conclusion

Dans 4 essais contrôlés randomisés *versus* dérivé halogéné (isoflurane ou desflurane) totalisant plus de 500 patients, LENOXe a montré une efficacité supérieure sur l'index de récupération, critère composite, en anesthésie de maintenance. Le choix du critère de jugement ne permet pas aisément d'évaluer les quantités d'effet. Le temps de réveil est comparable à celui observé avec les agents halogénés dont les derniers mis sur le marché (desflurane et sevoflurane) avaient déjà pour avantage de raccourcir la durée de la phase de réveil. A l'échelle d'un patient, le fait de gagner quelques minutes sur la durée d'une anesthésie est négligeable. Il est à noter que les critères d'inclusion des études présentées dans le dossier ne correspondent pas strictement aux indications de l'AMM bien que les critères de non inclusion soient davantage en concordance avec des patients en bon état général, dans l'étude (ASA I-II).

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés au cours du développement clinique ont été les nausées et/ou les vomissements. Par ailleurs, le profil de tolérance a été comparable entre les groupes, sauf pour ce qui concerne les hypotensions et hypertensions artérielles. Il faut signaler que selon l'AMM, LENOXe s'adresse à des patients en bon état général (ASA I-II), c'est-à-dire peu sujets à des complications, pouvant bénéficier des anesthésiques classiques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La gravité des affections prises en charge est très variable. Il s'agit d'affections chirurgicales, avec pour certaines, une mise en jeu du pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de santé publique: le fardeau des affections nécessitant une intervention chirurgicale avec anesthésie générale n'est pas évaluable, ces affections étant de gravité variable.

Le besoin thérapeutique est couvert par les anesthésiques généraux existants.

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre de LENOXe un impact sur la réduction de la morbi-mortalité ou sur l'amélioration de la qualité de vie des patients anesthésiés.

Par ailleurs, l'utilisation de LENOXe nécessite l'acquisition d'une station d'anesthésie spécifique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LENOXe.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de preuve de supériorité de LENOXe par rapport aux autres agents anesthésiques volatiles, LENOXe n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte ASA I-II, en association avec des morphiniques, au cours de l'anesthésie balancée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'anesthésie générale comprend trois phases : l'induction, l'entretien de l'anesthésie et le réveil. Elle est précédée d'une prémédication (qui consiste habituellement à administrer une benzodiazépine) visant à induire une sédation pour calmer l'anxiété.

- Chez l'adulte, l'induction de l'anesthésie est réalisée le plus souvent par voie veineuse. L'induction implique un contrôle rapide des voies aériennes qui peut nécessiter une curarisation dès qu'une intubation est envisagée. Le schéma le plus courant consiste à intuber le patient après curarisation et à instituer une ventilation contrôlée mais il n'est pas toujours nécessaire d'injecter un curare pour intuber, ni d'intuber pour contrôler les voies aériennes (l'alternative est la mise en place d'un masque facial ou laryngé). Un patient peut rester en ventilation spontanée au cours d'une anesthésie légère.

- L'entretien de l'anesthésie est réalisé en utilisant des agents halogénés et/ou des agents intraveineux administrés de façon intermittente ou en perfusion continue. La règle est d'associer différents agents (hypnotiques, opiacés, anesthésie par inhalation), même si un agent peut être utilisé préférentiellement. En routine, la profondeur de l'anesthésie s'apprécie essentiellement sur les variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

- Le réveil anesthésique est le résultat de l'élimination des agents anesthésiques administrés. Pour des interventions chirurgicales courtes, le réveil anesthésique coïncide avec la durée de la chirurgie. Si l'intervention est majeure ou prolongée, la durée de l'anesthésie dépasse celle de la chirurgie et la fin de l'assistance de la ventilation ne se fait qu'après réchauffement complet des patients et lorsque le pouls et la fréquence cardiaque sont stables. Durant la phase de réveil, les patients bénéficient d'une surveillance maintenue, le retour en chambre d'hospitalisation ne se faisant qu'après disparition des effets résiduels des agents anesthésiques, notamment des effets respiratoires¹¹.

Lors d'une anesthésie générale, trois types de médicaments sont administrés :

- Des médicaments entraînant une narcose
- Des médicaments analgésiques puissants (en général des morphiniques de synthèse)
- Des médicaments entraînant un relâchement musculaire (curares).

Le choix de la technique anesthésique et de l'agent anesthésique dépendent notamment de l'indication chirurgicale, de l'état clinique du patient et de l'expérience du praticien. Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'un des anesthésiques volatiles par rapport à un autre⁵.

LENOXe peut être proposé en anesthésie de maintenance chez l'adulte. L'un des avantages principaux de LENOXe est qu'il permettrait potentiellement le maintien des fonctions cardiovasculaires pendant l'anesthésie grâce à sa capacité à conserver relativement stable la pression artérielle. Il ne modifie pas la force de contractilité du myocarde.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

4.4. Population cible

L'anesthésie générale se partage en anesthésie générale intraveineuse et anesthésie générale par inhalation. Actuellement, les pratiques ont tendance à associer ces 2 types de pratique au cours d'une même intervention : c'est le principe de l'anesthésie balancée, qui allie notamment substances anesthésiques et analgésiques. LENOXe est indiqué pour le maintien de l'anesthésie générale chez des patients ASA I et II, en association avec des morphiniques, dans le cadre de l'anesthésie balancée.

Les données épidémiologiques disponibles permettent d'évaluer la proportion de patients ASA I et II à environ 80 % de la population bénéficiant d'intervention chirurgicales en France¹², lesquelles représentent annuellement 6,4 millions. Ce pourcentage correspond à 5 millions d'actes annuels. Selon l'avis d'experts, LENOXe pourrait concerner spécialement les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires et/ou neurologiques.

La population susceptible d'être traitée préférentiellement par LENOXe est difficile à préciser, en l'absence de données suffisantes.

4.5. 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 indications et posologies de l'AMM.

¹¹ Université Paris VI Faculté de Médecine Saint-Antoine Certificat Optionnel d'Anesthésie

¹² Conférence de presse de la SFAR du 18 septembre 2003, «La sécurité anesthésique : où en est-on ?», Premiers résultats des enquêtes nationales : " mortalité liée à l'anesthésie "et " démographie des anesthésistes réanimateurs

ANNEXES

I. Score d'Aldrete

Objet : évaluer l'état clinique d'un patient après une anesthésie afin de savoir s'il peut quitter la salle de surveillance post-interventionnelle et retourner dans sa chambre.

Fonction	État clinique	Score
Motricité	immobile	0
	2 membres mobiles	1
	4 membres mobiles	2
Respiration	Apnée	0
	Ventilation superficielle, dyspnée	1
	Ventilation profonde, toux efficace	2
Variation de la PA systolique	Supérieure ou égale 50 mmHg	0
	De 20 à 50 mmHg	1
	Inférieure ou égale à 20 mmHg	2
Conscience	Aréactif	0
	Réactif à la demande	1
	Réveillé	2
Coloration	Cyanosé	0
	Pâle, grisâtre	1
	Normale	2

Interprétation : un score de 10 autorise le retour en chambre.

II. Score ASA

Objet : score établi par l'*American Society of Anesthesiology* pour évaluer le risque associé à l'acte d'anesthésie en fonction de l'importance préopératoire des perturbations des grandes fonctions vitales.

État clinique	Classe ASA
o Patient en bonne santé	Classe I
o Patient présentant une atteinte modérée d'une fonction vitale	Classe II
o Patient ayant une sévère atteinte d'une fonction vitale sans entraîner d'incapacité	Classe III
o Patient ayant une atteinte sévère d'une fonction vitale présentant une menace vitale permanente	Classe IV
o Patient moribond dont l'espérance de vie sans intervention chirurgicale est inférieure à 24 heures	Classe V
o Patient en état de mort cérébrale, dont les organes font l'objet d'un prélèvement en vue de greffe	Classe VI

Interprétation : le risque anesthésique se majore avec le score, notamment pour les patients de classes ASA III avec état instable ou ASA>III.