

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 JUIN 2021

Chlorhydrate de ropivacaïne
ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les anesthésiques locaux habituellement utilisés pour l'anesthésie loco-régionale pédiatrique sont les anesthésiques locaux du groupe des amino-amides. Les anesthésiques locaux d'action longue, ropivacaïne et lévobupivacaïne sont moins cardiotoxiques que la bupivacaïne.

Ces anesthésiques locaux (ropivacaïne, bupivacaïne et levobupivacaïne) sont à la disposition des cliniciens depuis plusieurs dizaines d'années avec un usage médical bien établi. Si leur effet pharmacologique est un peu différent, la possibilité de varier la concentration en fonction de l'effet souhaité (anesthésie ou analgésie) rend les solutions d'anesthésiques loco-régionaux comparables pour un usage analgésique en postopératoire.

Place de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) dans la stratégie thérapeutique :

L'usage médical de la ropivacaine est bien établi depuis plusieurs années avec une efficacité rapportée en termes de contrôle de l'analgésie et d'amélioration de la prise en charge post-opératoire. Le risque de toxicité, existant pour tous les anesthésiques locaux, impose une surveillance attentive et une utilisation dans un environnement d'anesthésie pédiatrique.

Par conséquent, ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est un traitement de première intention dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie : bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la ropivacaïne par rapport aux autres anesthésiques locaux disponibles en termes d'efficacité et de tolérance.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement de la douleur aiguë en pédiatrie : bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans) »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu : - des données pédiatriques limitées issues de la littérature ayant suggéré une efficacité de la ropivacaïne en termes d'analgésie pour différents blocs nerveux périphériques, - de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus les autres anesthésiques locaux disponibles, - de l'usage médical bien établi de la ropivacaïne dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux, la Commission considère que ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).
ISP	ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les anesthésiques locaux habituellement utilisés pour l'anesthésie loco-régionale pédiatrique sont les anesthésiques locaux du groupe des amino-amides. Les anesthésiques locaux d'action longue, ropivacaïne et lévobupivacaïne sont moins cardiotoxiques que la bupivacaine. Ces anesthésiques locaux (ropivacaïne, bupivacaine et levobupivacaïne) sont à la disposition des cliniciens depuis plusieurs dizaines d'années avec un usage médical bien établi. Si leur effet pharmacologique est un peu différent, la possibilité de varier la concentration en fonction de l'effet souhaité (anesthésie ou analgésie) rend les solutions d'anesthésiques loco-régionaux comparables pour un usage analgésique en postopératoire. <u>Place de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) dans la stratégie thérapeutique :</u> L'usage médical de la ropivacaine est bien établi depuis plusieurs années avec une efficacité rapportée en termes de contrôle de l'analgésie et d'amélioration de la prise en charge post-opératoire. Le risque de toxicité, existant pour tous les anesthésiques locaux, impose une surveillance attentive et une utilisation dans un environnement d'anesthésie pédiatrique. Par conséquent, ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est un traitement de première intention dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie : bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans). Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la ropivacaïne par rapport aux autres anesthésiques locaux disponibles en termes d'efficacité et de tolérance.
Population cible	La population cible de ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux unique ou continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et aux enfants (≤ 12 ans) est estimée à environ 10 000 patients .

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication des spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans « le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans) ».

Pour rappel, les spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne), 2 mg/ml, solution injectable sont des génériques des spécialités NAROPEINE (ropivacaïne) 2 mg/ml, solution injectable. Toutefois, les spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) disposent depuis le 16 mai 2018 d'une extension d'indication dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans) qui n'est pas validée pour le princeps. Le présent avis concerne l'évaluation de cette extension d'indication en pédiatrie, dans une indication autre que celles pour lesquelles le princeps est inscrit sur les listes de remboursement.

Les indications communes entre les spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion et leur princeps, NAROPEINE (ropivacaïne) ont fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2011 pour l'inscription sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités. A noter que parmi ces indications communes, ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) dispose déjà de l'indication dans le traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans. Dans cette indication, la Commission avait octroyé à ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) un SMR important et une ASMR V par rapport au princeps NAROPEINE (ropivacaïne) dans son avis du 21 septembre 2011.

02 INDICATIONS

« Traitement de la douleur aiguë chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans :

- perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus après une intervention chirurgicale ou pour soulager les douleurs de l'accouchement.
- anesthésie régionale ;
- bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus (par ex: traitement de la douleur postopératoire).

Traitement de la douleur aiguë en pédiatrie

- **bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans) ;**
- bloc péridural caudal chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus (per et postopératoire) ;
- perfusion péridurale continue chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus (per et postopératoire). »

03 POSOLOGIE

« Nourrissons et enfants âgés de 1 à 12 ans :

	Conc.	Volume	Dose
	mg/ml	ml/kg	mg/kg

Traitement de la douleur aigue (per- et postopératoire)			
Injections uniques pour le bloc périphérique nerveux Par ex. bloc nerveux ilio-inguinal, bloc du plexus brachial, bloc du compartiment ilio-fascial	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Blocs multiples	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Perfusion continue pour le bloc périphérique nerveux chez les enfants de 1 à 12 ans Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

Les doses indiquées dans le tableau doivent être considérées comme des recommandations pour une utilisation en pédiatrie. Des variations sont possibles en fonction de chaque patient. Chez les enfants ayant un poids corporel élevé, une réduction graduelle de la posologie est généralement nécessaire et celle-ci doit se baser sur le poids corporel idéal. Les référentiels seront consultés pour connaître les facteurs influant sur les techniques de bloc spécifiques et les besoins de chaque patient.

Les doses proposées de ropivacaïne pour le bloc périphérique chez les nourrissons et les enfants constituent un guide d'utilisation pour les enfants sans maladie grave. Des doses plus conservatrices et une surveillance étroite sont recommandées pour les enfants atteints d'une maladie grave.

Les injections uniques pour le bloc nerveux périphérique (par ex. bloc nerveux ilio-inguinal, bloc du plexus brachial) ne doivent pas dépasser 2,5-3,0 mg/kg. L'utilisation du chlorhydrate de ropivacaïne chez les nouveaux nés prématurés n'a pas été établie. »

04 BESOIN MEDICAL

La douleur postopératoire reste la plainte la plus fréquente dans le suivi postopératoire des enfants¹. La prise en charge de la douleur post opératoire de l'enfant fait appel au concept de l'analgésie multimodale². Comme chez l'adulte, les techniques d'anesthésie loco régionale (ALR) y occupent une place importante de par leur efficacité pour apporter une meilleure analgésie possible et leur facilité de réalisation³.

L'anesthésie loco-régionale (ALR) pédiatrique a pour but de procurer une analgésie per et postopératoire. Plus rarement, elle vise à traiter un syndrome douloureux complexe ou une douleur cancéreuse. Elle est très peu utilisée pour assurer à elle seule la réalisation du geste chirurgical et le plus souvent associée à une anesthésie générale de complément et réalisée après l'induction de celle-ci⁴.

La pratique des blocs analgésiques en dose unique ou en perfusion continue est destinée à renforcer l'analgésie postopératoire. Ces blocs permettent non seulement de contrôler la douleur postopératoire mais aussi d'améliorer la rééducation quand elle est nécessaire.

L'ALR a également montré son intérêt dans la diminution de la réponse au stress périopératoire, la possibilité d'extubation trachéale plus précoce après une chirurgie abdominale ou thoracique majeure, la réduction du nombre de jours passés dans l'unité de soins intensifs et la récupération rapide de la fonction gastro-intestinale⁵.

¹ Segerdhal M, Warren-Stomberg M, Rawal N, Brattwall M, Jakobsson J. Children in day surgery: clinical practice and routines. The results from a nation-wide Survey. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 821–8

² Lonnqvist PA, Morton NS. Postoperative analgesia in infants and children. Br J Anaesth 2005;95:59-68

³ F. Lacroix. Quelle anesthésie loco-régionale en pédiatrie : résultats de l'enquête ADARPEF 2006.

⁴ Anesthésie loco – régionale en pédiatrie. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2010. Disponible sur <https://sfar.org/anesthesie-loco-regionale-en-pediatrie/>

⁵ Dadure C., Sola C., Macq C., Capdevila X., Anesthésie Locorégionale en pédiatrie – Conférence d'actualisation SFAR 2012.

Il existe deux grandes catégories de techniques d'anesthésie loco-régionale⁶ :

- Les blocs centraux : regroupent les anesthésies effectuées au niveau de la colonne vertébrale (rachianesthésie, péridurale)
- Les blocs périphériques : consistent à infiltrer un troc nerveux ou un plexus pour obtenir une anesthésie d'une région anatomique (par exemple membre supérieur ou membre inférieur ou creux inguinal pour une cure de hernie).

L'expérience de l'anesthésiste pour les différentes techniques d'ALR proposées doit être considérée. Les contre-indications de l'ALR en pédiatrie sont semblables à celles de l'adulte⁷.

L'Adarpef (Association des anesthésistes réanimateurs pédiatriques d'expression française) a réalisé en 2010 une étude épidémiologique, prospective, multicentrique décrivant les caractéristiques des patients et les types d'anesthésie régionale, ainsi que l'incidence et le type des complications. Les données ont été collectées dans 47 centres sélectionnés⁸. Au travers des résultats de cette enquête, près d'une anesthésie sur 4 comporte un acte d'ALR, préférentiellement chez des enfants de plus de 6 mois et dans près de 70 % des cas, il s'agit d'un bloc périphérique³. La conclusion est que le profil de sécurité des techniques d'ALR est satisfaisant et le recours à l'ALR par bloc périphérique devrait être encouragé et privilégié par rapport aux blocs centraux⁸.

Les blocs nerveux périphériques continus semblent également présenter des avantages dans la gestion de la douleur en postopératoire et permettre un retour à domicile avec une analgésie optimale.

Les anesthésiques locaux habituellement utilisés pour l'ALR pédiatrique sont les anesthésiques locaux du groupe des amino-amides⁹. Les anesthésiques locaux d'action longue, ropivacaïne et lévobupivacaine sont moins cardiotoxiques que la bupivacaine (mélange racémique)⁹.

Ces anesthésiques locaux (ropivacaïne, bupivacaine et levobupivacaine) sont à la disposition des cliniciens depuis plusieurs dizaines d'années. Si leur effet pharmacologique est un peu différent, la possibilité de varier la concentration en fonction de l'effet souhaité (anesthésie ou analgésie) rend les solutions d'anesthésiques loco-régionaux comparables pour un usage analgésique en postopératoire.

L'amélioration du traitement des douleurs post-opératoires participe au besoin de santé publique que constitue l'amélioration du traitement de la douleur. Ce besoin, en particulier chez l'enfant, n'est qu'en partie couvert par les anesthésiques locaux actuellement disponibles.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).

⁶ CHUV. Les différents types d'anesthésie. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alq-home/patients-et-familles/types-danesthesie/> [consulté le 11/03/2021]

⁷ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Anesthésie locorégionale chez l'enfant Conférence d'experts 1997.

⁸ Ecoffey C, Lacroix F, Giaufre E, Orliaguet G, Courrèges P; ADARPEF. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatr Anesth* 2010; 20: 1061–1069.

⁹ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) - ADARPEF. Recommandations Formalisées d'Experts Anesthésie loco – régionale en pédiatrie. Mise à jour en 2010.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne), 2 mg/ml, sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤12 ans).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ROPIVACAÏNE ALTAN 2 mg/ml (ropivacaïne) Medipha Santé	Oui	<u>Chez les enfants de plus de 1 an et jusqu'à 12 ans inclus (pré et post-opératoire) :</u> Bloc périphérique nerveux en continu ou en injection unique.	Inscription : 20/03/2019	Important	ASMR V	Oui
CHIROCAINE 2,5 et 5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion (Levobupivacaïne) Abbvie	Oui	Chez l'enfant : Analgésie par infiltration (blocs ilioinguinal/iliohypogastrique).	Inscription : 08/12/2004	Important	ASMR V	Oui
LEVOBUPIVACAINE ALTAN 2,5 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables/pour perfusion MEDIPHA SANTE SAS	Oui	Population pédiatrique Analgésie par infiltration (blocs ilioinguinal/iliohypogastrique). Aucune donnée n'est disponible pour la population pédiatrique dont l'âge est inférieur à 6 mois.	Inscription : 20/02/2019	Important	ASMR V	Oui
BUPIVACAINE ACCORD 2,5 mg et 5 mg, solutions injectables	Oui	BUPIVACAINE ACCORD est indiquée dans la prise en charge des douleurs aiguës chez les adultes, les nourrissons et les enfants âgés de plus d'1 an. La bupivacaïne est utilisée pour la production d'une anesthésie prolongée par infiltration percutanée, bloc intra-articulaire, bloc(s)	Inscription : 12/06/2019	Important	ASMR V	Oui

ACCORD HEALTHCARE France SAS		nerveux périphérique(s) et bloc nerveux central (caudal ou pérédural). La bupivacaïne est également utilisée pour le soulagement des douleurs pendant le travail.				
XYLOCAINE 5 et 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable (Lidocaïne) Aspen	Oui	Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux.	Renouvellem ent 02/03/2016	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Il est à noter que d'autres spécialités : ROPIVACAÏNE KABI 2 mg/ml (Ropivacaïne), ROPIVACAÏNE MYLAN 2 mg/ml (Ropivacaïne) disposent d'une AMM¹⁰ dans la même situation clinique que ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (Ropivacaïne) mais n'ont pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par les laboratoires. Ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

¹⁰ ROPIVACAÏNE KABI 2 mg/ml est indiquée chez les nourrissons à partir de 1 an et chez les enfants jusqu'à 12 ans (per- et post-opératoire) : Bloc périphérique nerveux en continu ou en injection unique. ROPIVACAÏNE MYLAN 2 mg/ml est indiquée chez les enfants de 1 à 12 ans inclus (douleur pré et post-opératoire) : Bloc périphérique nerveux unique et continu.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) dans l'extension d'indication évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que les autres spécialités à base de ropivacaïne.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, non commercialisé	
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Non, non commercialisé	
Belgique	Non, non commercialisé	
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	-	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	21 septembre 2011 (inscription d'un générique)
Indications	<u>Traitement de la douleur aiguë chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans :</u> - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus après une intervention chirurgicale ou pour soulager les douleurs de l'accouchement, - Anesthésie régionale - Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus (par ex : traitement de la douleur postopératoire). <u>Traitement de la douleur aiguë en pédiatrie (per et postopératoire)</u> - Bloc péridural caudal chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus. - Perfusion péridurale continue chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Identique à la Naropéine 2 mg/ml, solution injectable en ampoule (cf Avis de CT du 11 juin 2008)
ASMR	ASMR V - Absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux spécialités NAROPEINE (ropivacaïne)
Etudes demandées	NA

Date de l'avis	15 Avril 2020 (Mise à disposition de nouvelles présentations : ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne), solution injectable/pour perfusion, poches de 100 ml (B/1 et B/10) et poches de 200 ml (B/1 et B/10).)
Indications	<u>Traitement de la douleur aiguë chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans :</u> - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus après une intervention chirurgicale ou pour soulager les douleurs de l'accouchement, - Anesthésie régionale - Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus (par ex : traitement de la douleur postopératoire). <u>Traitement de la douleur aiguë en pédiatrie (per et postopératoire)</u> - Bloc péridural caudal chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus. - Perfusion péridurale continue chez le nouveau-né (de 0 à 27 jours), le nourrisson (de 28 jours à 23 mois) et l'enfant jusqu'à 12 ans inclus.
SMR	Important
ASMR	ASMR V (Absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux présentations déjà inscrites

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans

L'examen initial de la spécialité générique ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) dans « le traitement de la douleur aiguë chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans par bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus » avait principalement reposé sur les données fournies pour l'évaluation de la spécialité princeps NAROEINE (ropivacaïne) 2 mg/ml (avis du 21/09/2011).

Pour rappel, la Commission de la Transparence, dans son avis du 11 juin 2008¹¹, avait examiné l'inscription aux collectivités de la spécialité princeps NAROEINE (ropivacaïne) 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), chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ». Cet examen s'est reposé principalement sur les données suivantes :

- 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 2 mg/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 n'ont pas permis de situer la ropivacaïne dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, ces 2 études n'ont concerné que des patients de plus de 18 ans.

08.2 Données d'efficacité issues de la littérature, en pédiatrie

¹¹ HAS. Avis du 11 juin 2008 relatif à la NAROEINE (Ropivacaïne) 2 mg/ml. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_676855/fr/naroeine

L'évaluation de cette demande d'extension d'indication repose sur un dossier bibliographique fourni par le laboratoire, qui a également contribué à l'attribution de l'AMM. Ce dossier bibliographique comprend 24 publications, publiées entre 1999 et 2010, ayant inclus près de 693 patients pédiatriques pour divers blocs nerveux périphériques. La plupart des études ont porté sur des enfants âgés de 1 an et plus.

Parmi ces publications, figurent :

- une revue de la littérature réalisée en 2007 (Lacroix. 2007) qui a concerné différentes techniques d'utilisation du cathétérisme périphérique périnerveux chez l'enfant et les anesthésiques locaux utilisés,
- une cohorte rétrospective monocentrique (Dadure et al. 2009) réalisée chez 292 enfants
- une étude ayant comparé la ropivacaïne et la bupivacaïne dans le traitement des enfants ayant eu une chirurgie de la main par bloc du plexus brachial axillaire (Thornton et al. 2008).
- une étude prospective ayant évalué spécifiquement, pour le bloc du creux poplité, l'efficacité et la sécurité du bloc du nerf poplité continu *versus* le bloc épidural continu chez les enfants après une chirurgie pédiatrique réalisée (Dadure et al. 2006) chez 52 patients.

Ces études seront décrites ci-dessous à titre informatif.

Les autres études fournies par le laboratoire n'ont pas été retenues et ne seront pas détaillées dans cet avis pour les raisons suivantes :

- une revue de la littérature publiée en 2005¹², compte tenu de la prise en compte d'une revue de littérature plus récente (Lacroix. 2007) ayant concerné les différentes techniques d'utilisation du cathétérisme périphérique périnerveux chez l'enfant et les anesthésiques locaux utilisés ;
- des études ayant inclus un faible nombre (entre 6 et 39 patients) de patients traités par la ropivacaïne^{13,14,15,16,17,18,19,20,21} ;

¹² Ivani G, Mossetti V. Continuous peripheral nerve blocks. Paediatr Anaesth. 2005 Feb;15(2):87-90.

¹³ Ganesh A, Rose JB, Wells L, Ganley T, Gurnaney H, Maxwell LG, DiMaggio T, Milovcich K, Scollon M, Feldman JM, Cucchiaro G. Continuous peripheral nerve blockade for inpatient and outpatient postoperative analgesia in children. Anesth Analg. 2007 Nov;105(5):1234-42.

¹⁴ Tobias JD, Mencia GA. Popliteal fossa block for postoperative analgesia after foot surgery in infants and children. Journal of Pediatric Orthopaedics 1999;19:511-514.

¹⁵ Berniere J, Schraye S, Piana F, Vialle R, Murat I. A new formula of age-related anatomical landmarks for blockade of the sciatic nerve in the popliteal fossa in children using the posterior approach. Pediatric Anesthesia 2008;18:602-5.

¹⁶ Duflo F et al. 2006: Efficacy and plasma levels of ropivacaïne for children: controlled regional analgesia following lower limb surgery. Br J Anaesth 97(2): 250-4

¹⁷ Lako SJ et al. 2009: Incisional continuous Fascia Iliaca Block Provides More Effective Pain Relief and Fewer Side Effects than Opioids After Pelvic Osteotomy in Children. Anesth Analg 109: 1799-803

¹⁸ Paut O et al. 2004: High plasma ropivacaïne concentrations after fascia iliaca compartment block in children. Br J Anaesth 92: 416-8

¹⁹ Tsuchiya N et al.: Comparison of ropivacaïne with bupivacaine and lidocaine for ilioinguinal block after ambulatory inguinal hernia repair in children. Pediatric Anesthesia 2004; 14: 468-70

²⁰ Dadure C, Pirat P, Raux O, Troncin R, Rochette A, Ricard C, Capdevila X. Perioperative continuous peripheral nerve blocks with disposable infusion pumps in children: A prospective descriptive study. Anesth Analg 2003;97:687-90

²¹ Dadure C, Raux O, Gaudarc P, Sagintaa M, Troncin R, Rochette A, Capdevila X. Continuous psoas compartment blocks after major orthopaedic surgery in children: A prospective computed tomographic scan and clinical studies. Anesth Analg 2004;98:623-8. 39 (61)

- des études ayant inclus des patients âgés de moins d'un an²² ou de plus de 12 ans^{23,24,25,26,27,28}. Ces tranches d'âges ne sont pas concernées par l'extension d'indication qui se limite aux patients âgés entre un an et 12 ans ;
- des études dont l'objectif était de comparer deux techniques de bloc ou de décrire des techniques de bloc en utilisant la ropivacaïne dans les deux techniques^{29,30,31} ce qui ne permet pas de conclure l'efficacité ou la tolérance de la ropivacaïne.

Les publications retenues sont décrites ci-dessous à titre informatif :

► **Revue de Lacroix 2007³² :**

Cette revue de la littérature avait pour objectif de mettre au point les différentes techniques d'utilisation du cathétérisme périphérique périnerveux chez l'enfant et les produits utilisés, ainsi que les indications et les contre-indications de ces techniques.

Dans la littérature³³, la ropivacaïne est considérée comme l'anesthésique local à utiliser chez l'enfant, en acceptant une diminution de posologies chez l'enfant plus jeune. En effet, dans la plupart des études analysées dans cette revue, la ropivacaïne est utilisée et reste le produit de choix.

Il est à noter que les techniques périphériques s'intègrent dans une prise en charge multimodale de la douleur postopératoire et sont toujours prescrites en association à d'autres antalgiques.

Les conclusions de cette revue rapportent le fait que les blocs nerveux périphériques continus jouent un rôle capital dans la prise en charge de la douleur postopératoire en pédiatrie. La ropivacaïne, et peut-être la lévobupivacaïne, paraît être l'anesthésique local de référence utilisée à de faibles concentrations et à faible débit.

► **Etude de Dadure et al³⁴.**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, réalisée en France entre janvier 2002 et décembre 2006.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les indications, l'efficacité des blocs et les effets indésirables liés aux blocs nerveux périphériques continus (BNPC) chez l'enfant.

Tous les BNPC réalisés chez des enfants pour l'analgésie postopératoire après une intervention orthopédique ont été inclus dans cette étude sur une période de 5 ans. La réalisation du bloc, la dose du bolus d'induction et du mode continu n'ont pas été standardisées.

Un total de 339 cathéters a été évalué chez 292 enfants. La médiane d'âge était de 8 ans (entre 6 mois et 17 ans). Les anesthésiques locaux utilisés étaient la bupivacaïne ou de la ropivacaïne. La bupivacaïne était préférentiellement utilisée pendant les deux premières années de l'étude (entre

²² Mesnil M, Dadure C, Captier G, Raux O, Rochette A, Canaud N et al. A new approach for perioperative analgesia of cleft palate repair in infants: the bilateral suprazygomatic maxillary nerve block. *Pediatric Anesthesia* 2010;20:343-349

²³ Kachko L, Katz J, Axer-Siegel R, Friling R, Goldenberg-Cohen N, Simhi E et al. Sub Tenon s Ropivacaïne Block for Pain Relief After primary Strabismus Surgery. *Current Eye Research* 2010 35:529-535

²⁴ Eccofey C, Becel C. Bloc pénien et ropivacaïne/Penile block with ropivacaïne. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009 ; 28:100-106.

²⁵ Maria B et al.: Vertical infraclavicular brachial plexus block in children: a preliminary study. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 931-5

²⁶ Splinter W, Thomson M. Somatic paravertebral block decreases opioid requirements in children undergoing appendectomy. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2010 57:206-210

²⁷ Wathen JE. Et al. 2007: «A randomized controlled trial comparing a fascia iliaca compartment nerve block to a traditional systemic analgesic for femur fractures in a pediatric emergency department. *Ann Em Med* 50 No 2; 162-171.

²⁸ Maria B et al. Ultrasound-guided supraclavicular vs infraclavicular brachial plexus blocks in children. *Pediatric Anesthesia* 2008; 18; 838-44.

²⁹ Fleischmann E et al.: Brachial plexus anaesthesia in children: lateral infraclavicular vs axillary approach: *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13: 103-108.

³⁰ Marhofer P et al.: Ultrasound guidance for infraclavicular brachial plexus anaesthesia in children. *Anaesthesia* 2004; 59: 642-646.

³¹ Weintraud 2009: Ultrasound Versus Landmark-Based Technique for Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Blockade in children: The implications on plasma levels of ropivacaïne

³² Lacroix 2007: Continuous peripheral regional analgesia in children.

³³ Ivani G. Ropivacaïne: is it time for children? [Editorial]. *Paediatric Anaesth* 2002;12:383-7.

³⁴ Dadure et al. 2009: Continuous peripheral nerve blocks for postoperative analgesia in children: feasibility and side effects in a cohort study of 339 catheters.

2002 et 2004) et la ropivacaïne était préférentiellement utilisée après 2004. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Le volume moyen de la dose d'induction de ropivacaïne était 0,49–0,98 mg/kg, et la dose moyenne du débit continu était de ropivacaïne 0,11–0,22 mg/kg/h de ropivacaïne 1 mg/ml ou 2 mg/ml. La durée moyenne de la perfusion était de 61,6 heures.

Les résultats ont montré que le soulagement de la douleur évalué au repos par le score de douleur postopératoire CHIPPS pour les enfants de moins de 7 ans et par le score d'EVA pour les enfants de plus de 7 ans était bon pour la majorité des patients (score médian = 0 pendant les premières 48 heures).

Ces résultats exploratoires sont présentés à titre informatif et doivent être interprétés avec prudence compte tenu des limites méthodologiques liées au caractère rétrospectif et non comparatif de l'étude (notamment absence de randomisation, d'analyse statistique, de standardisation de la réalisation du bloc et de la dose du bolus d'induction et du mode continu).

► Thornton KL et al. 2008³⁵

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer la ropivacaïne 2 mg/ml et la bupivacaïne 2,5 mg/ml chez des enfants ayant eu une chirurgie de la main par bloc du plexus brachial axillaire.

Les blocs ont été réalisés à la dose de 0,5 ml/kg de bupivacaïne 2,5 mg/ml ou de ropivacaïne 2 mg/ml après une anesthésie générale.

Un total de 35 enfants a été inclus dans cette étude (17 patients ont reçu la ropivacaïne et 18 patients ont reçu la bupivacaïne).

Les résultats n'ont pas montré de différence significative des scores de douleur (FLACC) entre les deux groupes.

Cette conclusion doit être considérée avec prudence compte tenu des limites de cette étude (nombre faible de patients inclus dans cette étude).

► Etude de Dadure et al. 2006³⁶ :

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, monocentrique dont l'objectif était de comparer le traitement par bloc épidural continu et le traitement par bloc du nerf poplité continu après une chirurgie pédiatrique majeure chez les enfants âgés de 1 à 12 ans.

Un total de 56 patients a été inclus dans cette étude (25 patients ont eu un bloc du nerf poplité et 27 patients ont eu un bloc épidural continu, 4 patients ont été exclus de l'étude). Le bloc du nerf poplité continu a été réalisé avec la ropivacaïne 2 mg/ml au débit de 0,1 ml/kg/h et le bloc épidural continu avec la ropivacaïne 2 mg/ml au débit de 0,2 ml/kg/h.

Les résultats montrent qu'aucune différence significative de scores de douleur postopératoire (CHIPPS) n'a été observée entre les deux groupes.

Les événements indésirables (nausées ou vomissements postopératoires, rétention urinaire et arrêt prématuré de la perfusion d'anesthésique local dans le groupe des 1 à 6 ans) ont été plus fréquents dans le groupe du bloc épidural continu.

Cette conclusion doit être considérée avec prudence compte tenu des limites de cette étude (étude monocentrique, nombre faible de patients inclus dans cette étude).

08.3 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

³⁵ Thornton KL et al.: Comparison of 0.2% ropivacaïne and 0.25% bupivacaine for axillary brachial plexus blocks in paediatric hand surgery. Paediatric Anaesthesia 2008; 13: 409-12

³⁶ Dadure C, Bringuier S, Nicolas F, Bromilow L, Raux O, Rochette A, Capdevila X. Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major pediatric surgery in children: A prospective, comparative randomized study. Anesth Analg 2006;102:744–9.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues du RCP

Chez l'adulte

« Le profil des effets indésirables du chlorhydrate de ropivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action. Les effets indésirables devront être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même ; par exemple une baisse de la pression artérielle et une bradycardie au cours de l'anesthésie péridurale.

Le pourcentage de patients susceptibles de présenter des effets indésirables varie en fonction de la voie d'administration du chlorhydrate de ropivacaïne. Les effets indésirables systémiques ou locaux du chlorhydrate de ropivacaïne surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intravasculaire accidentelle. Les effets indésirables les plus souvent rapportés, nausées et hypotension, sont très fréquents lors de l'anesthésie et de la chirurgie en général et il n'est pas possible de distinguer ceux attribuables à l'état clinique, aux effets attendus du type de bloc ou à des réactions dues au médicament ».

Les principaux événements indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ou très fréquents ($\geq 1/10$) mentionnés dans le RCP sont :

- Affections du système nerveux : paresthésies, vertiges, céphalées
- Affections cardiaques : bradycardie, tachycardie.
- Affections vasculaires : hypotension ou hypertension
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements
- Autres : douleur dorsale, rétention urinaire ou augmentation de la température et frissons. »

Chez l'enfant

« La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez les enfants sont supposés être les mêmes que chez les adultes exceptés pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (< 1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez les enfants (> 1 sur 10)³⁷.

Chez l'enfant, des signes précoces de toxicité anesthésique locale peuvent être difficiles à détecter étant donné qu'il est possible qu'ils soient incapables de les exprimer verbalement (Voir rubrique 4.4 du 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 suggère 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 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 (ex: signes de toxicité du SNC, ECG, SpO2) et de la neurotoxicité locale (ex: augmentation du temps de récupération) est nécessaire; cette dernière doit être poursuivie même après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaïne étant plus lente chez le nouveau-né ».

8.4.2 Autres informations

Face à un risque d'erreur médicamenteuse grave avec les deux nouvelles présentations de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) solution injectable/pour perfusion en poche

³⁷ RCP de Ropivacaïne B. Braun 2 mg/ml (ropivacaïne).

Ecoflac de 100 mL et 200 mL, ayant fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en juillet 2020³⁸, le laboratoire a mis à disposition un nouvel étiquetage pour éviter les risques d'erreurs médicamenteuses constatées avec l'ancien étiquetage soit :

- par confusion avec d'autres spécialités B. BRAUN conditionnées en Ecoflac,
- ou par erreur de voie d'administration (voie intravasculaire) ; il a été rappelé que l'injection intravasculaire accidentelle de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion peut donner lieu à des réactions toxiques systémiques immédiates. Ces réactions impliquent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire et peuvent potentiellement avoir des conséquences graves voire létales.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) repose sur un dossier bibliographique qui comprend 24 publications, publiées entre 1999 et 2010, ayant inclus près de 693 patients pédiatriques pour divers blocs nerveux périphériques. La plupart des études ont concerné des enfants âgés de 1 an et plus.

Ces études issues d'un dossier bibliographique sont de faible niveau de preuve. Elles étaient destinées à mettre en évidence l'intérêt des blocs analgésiques et indiquent que l'analgésie des blocs pour lesquels la ropivacaïne a été utilisée a été efficace. Néanmoins, aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré avec la ropivacaïne par rapport aux autres anesthésiques.

Ces données suggèrent que la ropivacaïne 2 mg/ml utilisée pour des blocs périphériques nerveux chez des enfants de plus de 1 an aurait la même efficacité et la même tolérance que chez l'adulte lorsque les doses et les concentrations de ropivacaïne n'excèdent pas la posologie recommandée.

Les événements indésirables signalés dans l'ensemble des études ont été des nausées/vomissements, de la rétention urinaire, des paresthésies, du prurit, un bloc moteur persistant, des réactions locales et le syndrome de Horner (bloc du plexus brachial). Selon le RCP, la fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez les enfants sont supposés être les mêmes que chez les adultes exceptés pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (< 1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez les enfants (> 1 sur 10).

En conclusion, l'efficacité de la ropivacaïne repose un usage bien établi en pédiatrie et l'expérience clinique disponible montre une bonne marge de sécurité aux doses recommandées. Dans ce contexte, l'AMM a été octroyée sur des données issues notamment d'une revue bibliographique comprenant 24 publications.

Bien que le niveau de preuve ne soit pas optimal, les résultats d'efficacité et de tolérance disponibles indiquent que la ropivacaïne constitue une stratégie thérapeutique efficace dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, faute de données.

En conséquence, ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

Aucun programme d'études n'a été fourni par le laboratoire.

³⁸ Lettre aux professionnels de santé. Ropivacaïne B Braun 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion 100 mL et 200 mL (Ecoflac) – Risque d'erreur médicamenteuse grave. Juillet 2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ropivacaine-b-braun-2-mg-ml-solution-injectable-pour-perfusion-100-ml-et-200-ml-ecoflac-risque-derreur-medicamenteuse-grave>

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'anesthésie loco-régionale (ALR) pédiatrique a pour but de procurer une analgésie per et post-opératoire et elle est très peu utilisée pour assurer uniquement la réalisation d'un geste chirurgical. Elle est le plus souvent associée à une anesthésie générale de complément et après l'induction de celle-ci.

La pratique des blocs analgésiques en dose unique ou en perfusion continue est destinée à renforcer l'analgésie postopératoire. Ces blocs permettent non seulement de contrôler la douleur postopératoire mais aussi d'améliorer la rééducation quand elle est nécessaire

Il existe deux grands types d'anesthésie loco-régionale³⁹ :

- Les blocs centraux : regroupent les anesthésies effectuées au niveau de la colonne vertébrale (rachianesthésie, péridurale)
- Les blocs périphériques : consistent à infiltrer un troc nerveux ou un plexus pour obtenir une anesthésie d'une région.

Le choix d'une technique d'anesthésie loco-régionale en pédiatrie est guidé par le rapport bénéfice/risque : la technique retenue sera la plus simple et la plus sûre pour l'enfant. L'expérience de l'anesthésiste pour les différentes techniques d'ALR proposées doit être considérée. Les contre-indications de l'ALR en pédiatrie sont semblables à celles de l'adulte⁴⁰.

En termes de rapport bénéfice/risque, il convient de réaliser un bloc périphérique plutôt qu'un bloc central dès que l'alternative se présente.

Les anesthésiques locaux habituellement utilisés pour l'ALR pédiatrique sont les anesthésiques locaux du groupe des amino-amides⁴¹. Les anesthésiques locaux d'action longue, ropivacaïne et lévobupivacaïne sont moins cardiotoxiques que la bupivacaïne.

Ces anesthésiques locaux (ropivacaïne, bupivacaïne et levobupivacaïne) sont à la disposition des cliniciens depuis plusieurs dizaines d'années avec un usage médical bien établi. Si leur effet pharmacologique est un peu différent, la possibilité de varier la concentration en fonction de l'effet souhaité (anesthésie ou analgésie) rend les solutions d'anesthésiques loco-régionaux comparables pour un usage analgésique en postopératoire.

Place de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) dans la stratégie thérapeutique :

L'usage médical de la ropivacaïne est bien établi depuis plusieurs années avec une efficacité rapportée en termes de contrôle de l'analgésie et d'amélioration de la prise en charge post-opératoire. Le risque de toxicité, existant pour tous les anesthésiques locaux, impose une surveillance attentive et une utilisation dans un environnement d'anesthésie pédiatrique.

Par conséquent, ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est un traitement de première intention dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie : bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤12 ans)

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la ropivacaïne par rapport aux autres anesthésiques locaux disponibles en termes d'efficacité et de tolérance.

³⁹ CHUV. Les différents types d'anesthésie. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alg-home/patients-et-familles/types-danesthesie/> [consulté le 11/03/2021]

⁴⁰ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Anesthésie locorégionale chez l'enfant Conférence d'experts 1997.

⁴¹ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) - ADARPEF. Recommandations Formalisées d'Experts Anesthésie loco – régionale en pédiatrie. Mise à jour en 2010.

Il convient de rappeler dans le cadre de cette extension d'indication pédiatrique la nécessité de respecter le résumé des caractéristiques du produit (RCP), en particulier les doses recommandées par l'AMM dans cette indication, et le Plan de Gestion des Risques (PGR).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La douleur postopératoire reste la plainte la plus fréquente dans le suivi postopératoire des enfants.
- ▮ Les spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) sont un médicament à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est important dans l'indication concernée.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est un traitement de première intention dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie : bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des douleurs aiguës en pédiatrie et de leur incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'usage bien établi de ropivacaïne dans l'amélioration de la prise en charge postopératoire aux doses recommandées chez l'enfant et adapté à la pratique clinique mais de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi/mortalité ou sur la qualité de vie :
 - en l'absence d'études d'efficacité comparatives réalisées par le laboratoire et comparant l'efficacité de la ropivacaïne par rapport aux autres alternatives disponibles,
 - en l'absence de données sur la qualité de vie,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

les spécialités ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROPIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml (ropivacaïne) est important dans l'extension d'indication de traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données pédiatriques limitées issues de la littérature ayant suggéré une efficacité de la ropivacaïne en termes d'analgésie pour différents blocs nerveux périphériques,
- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus les autres anesthésiques locaux disponibles,
- de l'usage médical bien établi de la ropivacaïne dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux,

la Commission considère que ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et les enfants (≤ 12 ans).

010.3 Population cible

La population cible de ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml correspond aux jeunes enfants (à partir de 1 an) et aux enfants (≤ 12 ans) soumis à une intervention chirurgicale justifiant l'utilisation d'un bloc analgésique (bloc nerveux unique ou continu).

Une enquête épidémiologique prospective sur le pratique de l'anesthésie pédiatrique en France a été menée sous l'égide de l'Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF), entre 1 novembre 2005 et le 30 octobre 2006⁴². Cette enquête a inclus les patients de moins de 18 ans. Une analyse par tranche d'âge a été effectuée.

Un total de 46 centres a participé à cette enquête (dont 39 centres français). Ainsi, 137 597 actes d'anesthésie pédiatrique ont été colligés durant cette période d'une année. Une technique d'anesthésie loco-régionale était présente dans près d'un acte sur 4 (33 514 blocs).

Les blocs périphériques présentaient environ 66 % des blocs, ce qui correspond à environ 22 120 blocs par an. Les blocs réalisés chez les enfants âgés entre 6 mois et 12 ans présentait 73 % des cas. Ainsi, le nombre total de blocs périphériques réalisés chez les enfants âgés entre 6 mois et 12 ans correspond à environ 16 150 patients.

Sur avis d'expert, la population cible de ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml chez les jeunes enfants (à partir de 1 an) et enfants (≤ 12 ans) est estimée à environ 10 000 patients.

La population cible de ROPIVACAÏNE B. BRAUN (ropivacaïne) 2 mg/ml dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux unique ou continu chez les aux jeunes enfants (à partir de 1 an) et aux enfants (≤ 12 ans) est estimée à environ 10 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 23 Juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ROIIVACAÏNE B. BRAUN 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion</u> 10 ml en ampoule (polyéthylène), boîte de 20 (CIP : 34009 579 573 1 5). 20 ml en ampoule (polyéthylène), boîte de 20 (CIP : 34009 579 574 8 3). 100 ml en poche (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 550 575 7 4). 100 ml en poche (polyéthylène), boîte de 10 (CIP : 34009 550 575 8 1). 200 ml en poche (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 550 575 9 8). 200 ml en poche (polyéthylène), boîte de 10 (CIP : 34009 550 576 3 5).
Demandeur	B. BRAUN MEDICAL
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 01/07/2011 (procédure décentralisée) <u>Date des rectificatifs et teneur :</u> - 16/05/2018 : Mise à jour des informations relatives au produit conformément aux conclusions du dernier PSUR, renouvellement de l'AMM, ajout de nouvelles présentations et intégration de l'extension d'indication pédiatrique faisant l'objet du présent avis. - 25/07/2018 : Modifications de l'information produit suite à une mise à jour du « Company Core Data Sheet » et changement du nom commercial.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament en réserve hospitalière (RH) Rétrocession (Demande pour les présentations Ecoflac en boîte de 1)
Code ATC	N01BB09

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire