



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 janvier 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen - Extension d'indication - LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml et 20 mg/ml lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté (CT-21046) LABORATOIRE AGUETTANT

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à LIDOCAÏNE, Laboratoire Aguettant. Francis Bonnet est notre rapporteur.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une extension d'indication de la spécialité LIDOCAÏNE et de l'inscription d'un complément de gamme qui correspond à une nouvelle présentation. Cette extension d'indication est liée à une nouvelle voie qui est l'intraveineux. L'inscription n'est qu'à l'hôpital. Elle fait suite à une évolution des indications de la LIDOCAÏNE AGUETTANT solution injectable en seringues préremplies. Le nouveau libellé, c'est l'anesthésie locale et une nouvelle indication à part entière qui est l'anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs chez l'adulte, qu'il n'y avait pas au préalable. L'AMM date de 2018 et les évolutions de juin 2024.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans les nouvelles indications, une ASMR V versus les comparateurs et pas l'ISP.

LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 et 20 mg/ml solution injectable en seringues préremplie a déjà été vue par la CT en 2018 en tant que complément de gamme de la LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 et 20 mg/ml sans conservateur en solution injectable en ampoule et flacon. En 2018, ce produit a été vu en procédure simplifiée. L'indication était l'anesthésie par infiltration et anesthésie par bloc nerveux périphérique.

En parallèle, la LIDOCAÏNE AGUETTANT sans conservateur avait été vue en primo-inscription en 2014. Depuis, il y a eu une évolution de l'AMM en 2019. L'AMM de la LIDOCAÏNE sans conservateur est devenue : en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an. Ainsi qu'une autre indication : par voie intraveineuse en prévention des douleurs post-opératoires, notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.

Aujourd'hui, nous voyons la LIDOCAÏNE AGUETTANT en seringue préremplie. L'évolution de l'AMM est d'avoir remplacé l'anesthésie par infiltration par anesthésie locale et de rajouter l'indication anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs. Quand on lit en détail la technique posologie du RCP, ces modifications élargissent l'indication, notamment en cas d'utilisation par voie intraveineuse pour prévenir la douleur liée à l'injection des médicaments, qui correspond à l'indication de la LIDOCAÏNE sans conservateur qui spécifie l'injection de propofol. La deuxième indication, c'est l'anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs.

Nous vous proposons, en prenant en compte la demande du laboratoire, d'étudier si ce produit est utile en cas d'utilisation par voie intraveineuse pour prévenir la douleur liée à l'injection des médicaments, et la deuxième indication, l'anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs.

J'attire votre attention également sur l'AMM du fait que le libellé de l'indication de l'AMM dans l'anesthésie locale et bloc nerveux périphérique est chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans dans la rubrique indication. Mais quand on lit en détail la rubrique posologie, il est clairement écrit qu'en cas d'utilisation par voie intraveineuse pour prévenir la douleur liée à l'injection des médicaments, la posologie pour l'adolescent est la même que chez les adultes et que LIDOCAÏNE AGUETTANT ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison d'un risque de réaction toxique, ce qui sous-entend que l'anesthésie locale n'est autorisée qu'à partir de 12 ans, contrairement au libellé de l'AMM où il est marqué plus de deux ans, mais il fait référence au bloc nerveux périphérique. Cela peut induire en erreur.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé dans l'indication « prévenir la douleur liée à l'injection des médicaments », des données issues de la revue de la littérature, à savoir deux méta-analyses qui avaient été déposées également pour la LIDOCAÏNE sans conservateur, qui datent de 2016 et 2017, prises en compte par la CT et qui avaient soutenu le SMR important qui avait été voté pour la LIDOCAÏNE sans conservateur. La CT avait conclu que la LIDOCAÏNE sans conservateur était un traitement de première intention.

Le laboratoire a aussi déposé des études issues de la littérature de 2022 et 2023 pour appuyer l'intérêt de son produit en cas d'injection de diazépam ou d'injection de rocuronium, du fait que son indication est plus large, dans le sens où il est bien écrit « injection d'un médicament ». Ces deux études sont en faveur du produit. Il y a eu une démonstration significative pour l'intérêt de la LIDOCAÏNE dans ces cas de figure. Monsieur Bonnet reviendra en détail sur ces données si besoin, notamment sur le fait que l'utilisation du rocuronium ne respecte pas la bonne pratique en utilisant un curare chez un patient qui n'est pas encore sous l'effet d'un hypnotique.

J'introduis la deuxième indication. Dans l'anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs, le laboratoire précise qu'il y a des comparateurs, à savoir la LIDOCAÏNE ACCORD et la XYLOCAINE du fait que les indications de ces produits sont l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale intraveineuse, ce qui pourrait correspondre à l'indication utilisée aujourd'hui, et l'anesthésie par bloc nerveux et l'anesthésie péridurale, qui sont d'autres cas de figure qu'on n'étudie pas aujourd'hui. Monsieur Bonnet reviendra précisément sur cette technique qui est vouée à disparaître selon les recommandations formalisées d'experts de la SFAR qui précisent que de nos jours, on réalise plutôt un bloc périphérique nerveux sous échographie.

Les données mises à disposition par le laboratoire dans cette indication sont :

- Une étude prospective randomisée en double aveugle. Cette étude n'étudie pas l'utilisation de la LIDOCAÏNE dans cette indication, mais la douleur que peut provoquer le gonflement du garrot qui précède l'administration de la dose de LIDOCAÏNE. Là encore, c'est très technique, Monsieur Bonnet reviendra en détail dessus.
- Une étude rétrospective a comparé des dosages de LIDOCAÏNE du fait de l'objectif et

de la faiblesse méthodologique, cette étude n'a pas pu être retenue.

- Six publications d'études qui ont évalué l'efficacité de la LIDOCAÏNE, mais toujours associées à des adjuvants. Elles n'ont pas pu permettre de connaître l'efficacité proprement dite de la LIDOCAÏNE dans ce cas clinique.

Monsieur Bonnet a fait un rapport détaillé sur ces deux indications. Je vous laisse la parole.

M. le D^r BONNET, membre de la CT. - Merci beaucoup. Tout le monde connaît la LIDOCAÏNE en tant qu'anesthésique local, et en même temps, il y a des ambiguïtés dans les indications proposées aujourd'hui.

La LIDOCAÏNE est un médicament qui n'est pas nouveau puisque la première utilisation date de 1942. C'est un médicament utilisé de différentes façons, en infiltration, en instillation, c'est-à-dire sur les champs opératoires, par exemple, pour réaliser des blocs nerveux autour des structures nerveuses, pour réaliser des blocs neuro-axiaux, une péridurale ou une rachianesthésie. Il existe des comparateurs, par exemple la ropivacaïne, la bupivacaïne. Dans ce panel d'anesthésiques locaux, la LIDOCAÏNE est un agent anesthésique qui a une courte durée d'action par rapport à ses comparateurs.

L'utilisation intraveineuse, dont on va discuter aujourd'hui, est proposée dans trois indications :

- la prévention des douleurs à l'injection de médicaments ;
- le traitement de la douleur postopératoire ;
- ce qu'on a appelé l'anesthésie loco-régionale intraveineuse.

Qu'est-ce que cette technique ou qu'est-ce que c'était que cette technique ? C'est une technique assez simple qui consiste à prendre un abord veineux. Ensuite, vous exsanguinez en comprimant le membre supérieur, ça s'applique exclusivement au membre supérieur. Vous exsanguinez votre membre supérieur, puis vous gonflez votre garrot à la base du membre supérieur. Par le même abord veineux, vous allez remplir votre compartiment veineux avec la solution d'anesthésique locale, en l'occurrence de LIDOCAÏNE et exclusivement de LIDOCAÏNE, afin de pouvoir effectuer un geste chirurgical sur la main ou l'avant-bras.

C'est une technique assez simple qui a été largement utilisée, qui a un certain nombre d'inconvénients. Sa durée d'anesthésie est limitée, mais en même temps, l'exclusion du membre supérieur qui contient la quantité d'anesthésique locale de LIDOCAÏNE doit être au moins supérieure à 30 minutes, donc vous êtes obligés de laisser le garrot 30 minutes. Quand vous enlevez le garrot, il n'y a plus aucune analgésie. Si l'intervention, c'est pour une fracture ou quelque chose comme ça, on ne va pas s'amuser à comprimer le membre, c'est extrêmement douloureux.

Il est recommandé une solution diluée à 5 mg/ml, donc l'avantage d'avoir des solutions

préremplies à 10 ou 20 mg/ml tombe puisqu'on sera obligé de diluer ces solutions pour atteindre une dose de 3 mg/kg. Il faut oublier cette technique, c'est ce que font la plupart des praticiens d'anesthésie. J'ai mis en dessous, à titre indicatif, ce qu'on fait aujourd'hui. On utilise l'échographie pour repérer les structures nerveuses – là, c'est au niveau axillaire, ce sont les branches du plexus brachial – et on va faire une anesthésie péri-nerveuse, c'est-à-dire bloquer les structures nerveuses une par une, celles qu'on veut bloquer, un médian, un radial, etc.

J'ai regardé les recommandations de la société savante. Une première recommandation avait été faite en 2003, et en 2019 il y a une actualisation, une recommandation globale sur l'anesthésie loco-régionale. À propos de la technique dont je viens de vous parler, cette technique est vouée à disparaître. Quand on interroge les uns et les autres, elle a quasiment disparu. Je ne peux pas vous garantir que dans un bloc ou dans un autre, quelque part, il y a encore des gens qui utilisent cette technique. Concrètement, c'est une technique qui a disparu quasiment complètement, donc on peut dire que cette indication n'est pas recevable en tant que pratique clinique.

On passe à la deuxième indication qui est celle de la prévention des douleurs induites par des injections médicamenteuses. Dans le contexte de l'anesthésie et de la sédation, qu'est-ce que ça veut dire ? Le premier agent concerné, le Propofol, c'est l'hypnotique numéro un utilisé dans

90 % des inductions d'anesthésie, quand on parle d'anesthésie générale. C'est vrai, quand on injecte le propofol dans une veine, avant que les patients ne perdent connaissance, ça peut leur faire très mal. C'est du quotidien. Leur vie n'est pas en danger, mais c'est assez désagréable. Vous avez une méta-analyse regroupant plus de 10 000 participants de 82 études qui vous montrent que quand on est dans un groupe dit placebo, 63 % des patients ressentent des douleurs et dans 37,9 % des cas ce sont des douleurs estimées comme sévères, on voit les réactions des gens, effectivement.

Quand on utilise la LIDOCAÏNE en bolus, ce sont des bolus qui varient entre 10 et 30 mg, de l'ordre de 1 à 2 ml, on fait chuter de façon significative l'incidence de ce phénomène de douleur induite par le propofol, 30 % au global, ça passe à 11 % de douleur sévère, versus 37,9 %. C'est vrai pour les adultes et c'est vrai aussi en pratique pédiatrique, en ce sens qu'il y a une méta-analyse également qui a randomisé un certain nombre d'essais cliniques. Il y en a moins. Ça fait un total de 230 versus 217 patients, LIDOCAÏNE versus placebo. Là aussi, on voit que le risque de développer des douleurs significatives est significativement abaissé. Ce qui marche chez l'adulte, marche également chez l'enfant. L'idée que la LIDOCAÏNE prévienne les douleurs induites par l'injection de propofol n'est pas très discutable, à la fois sur les études et la pratique clinique, c'est assez évident.

Deux autres produits ont été étudiés, également veinotoxiques, donc irritants :

D'une part, le diazépam. Des études, plutôt en pratique de médecine d'urgence, montrent que quand on fait de la LIDOCAÏNE de la façon que j'ai indiquée, c'est-à-dire un petit bolus avant l'injection du diazépam, on diminue également l'incidence des douleurs, vous voyez, 83 % versus 39 %.

En ce qui concerne le rocuronium, deux études montrent aussi que c'est efficace, dose dépendante, ça n'a pas beaucoup d'importance, 30 mg font mieux que 10 mg. On a 7 % d'incidence de douleur versus 37 %, on retrouve les chiffres précédents, et 77 %, si ce n'est qu'un placebo, de douleur induite par le rocuronium. Le problème dans le cas présent, c'est que c'est fait dans le cadre d'un certain nombre d'études qui datent des années 2000. Je pourrais expliquer pourquoi on a fait ces études. Aujourd'hui, en 2025, injecter un curare avant un hypnotique, ça s'appelle une mauvaise pratique clinique, et quand c'est fait par erreur, les patients gardent un très mauvais souvenir de ce qui s'est passé, c'est-à-dire le sentiment d'être paralysé et d'être parfaitement conscient, donc ça ne peut pas être retenu comme une pratique clinique. Quels que soient les résultats de ces études, on ne peut pas considérer que c'est une indication d'injecter de la LIDOCAÏNE avant d'injecter du rocuronium.

La population cible, 11 millions d'anesthésies sont faites par an en France, 75 % sous anesthésie générale, 90 % des anesthésies sont faites à l'induction avec du propofol, ça donne une idée globale de l'incidence d'utilisation. C'est vrai que c'est un geste de routine dans la pratique d'induction d'anesthésie dans les blocs opératoires.

Pour la première technique avec le garrot, comme ce matin c'est la technique qui pose problème, ce n'est pas le produit, donc est-ce qu'on propose un SMRI pour cette technique ? Par contre, pour les autres techniques, on peut garder le SMRI important de la LIDOCAÏNE avec une ASMR V.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La discussion est de savoir est-ce qu'on évalue la technique ou est-ce qu'on évalue le produit. La technique et le produit, c'est toujours pareil.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'AMM a été donnée dans cette indication. On évalue le produit dans le cadre de ce libellé AMM. Ça ne me choque pas de mettre un SMRI si on considère que ce n'est pas une pratique qui doit être réalisée. La question plus large, c'est : est-ce qu'il y a d'autres produits ou il faudrait éventuellement rappeler et qui sont concernés par une AMM avec un libellé dans l'anesthésie par voie intraveineuse ?

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- C'est le seul produit. La toxicité de la LIDOCAÏNE, ce sont des convulsions. Les convulsions, on peut les traiter. La toxicité des autres produits, c'est un arrêt cardiaque, c'est plus embêtant. C'est le seul produit qui est utilisé dans cette indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Est-ce qu'il y a des cas particuliers où le bloc neurologique ne serait pas possible et où on aurait besoin d'un recours à la forme IV loco-régionale ?

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Non. Je rappelle qu'il y a toujours une technique alternative qui s'appelle l'anesthésie générale, si jamais on se posait la question.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- OK, merci pour la clarté de ta réponse.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- D'autres questions ou commentaires ? Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Francis, par rapport à son utilisation pour la prévention des douleurs à l'injection de certains produits dans le propofol, tu proposes une ASMR V, mais c'est obligatoirement mieux qu'une ASMR V parce que le comparateur, ce n'est rien du tout, et aujourd'hui, huit fois sur dix, il y a de la douleur. Une fois sur deux, elle est très importante. Si c'est utilisé de manière systématique, il y a un vrai bénéfice avec un risque que tu dis limité, donc il y a une amélioration du service médical rendu par rapport au placebo. Tu ne crois pas ?

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Par rapport au placebo, c'est certain qu'il y a une amélioration du service médical rendu, c'est vrai. Je me situais par rapport à la LIDOCAÏNE en tant que telle comme anesthésique local. Dans les études, je n'ai pas mentionné qu'il y avait de temps en temps des comparateurs, comme le métoclopramide qu'on n'utilise pas, mais qui est utilisé dans les essais cliniques. On peut trouver éventuellement des comparateurs dans la littérature. Dans la réalité clinique, il n'y en a pas. Effectivement, j'entends la remarque.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je rappelle que le laboratoire demande une ASMR V sur un produit très ancien. Si on est d'accord, je propose qu'on vote dans les deux indications. Est-ce qu'il faut qu'on vote également l'utilisation intraveineuse pour prévenir la douleur ? Est-ce qu'il faut qu'on le vote ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela n'apparaît pas dans l'indication.

Une chef de projet, pour la HAS.- La transformation de l'anesthésie par infiltration en anesthésie locale introduit cette possibilité dans le RCP. L'indication est détaillée dans la posologie, mais elle est sous-entendue dans le libellé anesthésie locale qui élargit l'indication.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si elle est sous-entendue, on n'a pas besoin de la voter. On vote uniquement l'anesthésie locale, d'une part, et deuxièmement, l'anesthésie régionale intraveineuse. Si c'est sous-entendu, c'est clair.

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord parce qu'on n'a pas du tout présenté les études qui concernent l'autre aspect.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Donc, on vote anesthésie locale, d'une part, et anesthésie régionale intraveineuse, d'autre part. Donc, ISP, SMR et ASMR.

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Non, ce n'est pas ça. Il faut voter prévention des douleurs induites par l'injection intraveineuse de médicaments. C'est l'indication. Et anesthésie locale intraveineuse, d'autre part, comme un SMR insuffisant. Ça vous va ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- D'accord.

M^{me} le D^r ÉTIENNE, membre de la CT.- C'est une restriction de l'anesthésie régionale intraveineuse qu'on restreint à la prévention des douleurs du propofol.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Non, ça ne colle pas. Recommence, Francis, je t'en prie.

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Je reprends. Il faut voter un SMRI pour l'anesthésie loco-régionale intraveineuse, le coup du garrot. L'autre chose, c'est voter un SMR important, comme vous voulez, pour la prévention des douleurs induites par l'injection intraveineuse de médicaments, propofol, diazépam.

M^{me} le D^r ÉTIENNE, membre de la CT.- Ce qui revient à restreindre ce qu'ils demandaient puisqu'il y avait deux sous-ensembles, si j'ai bien compris, dans le terme anesthésie régionale intraveineuse. Donc, on restreint à la prévention de la douleur.

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Sous contrôle du chef de projet, c'était présentée comme des extensions d'utilisation. C'est sur ça que vous avez demandé qu'on vote sur ces deux extensions ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Dans le libellé de l'AMM, ils ont juste mis dans l'indication anesthésie locale, mais cette modification du RCP a introduit, dans la rubrique posologie, comment utiliser ce produit en cas d'utilisation pour prévenir la douleur. Il y a cette partie qui n'existait pas avant dans la posologie. Suite aux modifications du RCP, cette possibilité a été introduite lors de la modification de 2024.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce qu'on peut éventuellement faire pour clarifier, c'est de voter un SMRI dans la situation que tu considères comme pertinente et voter un SMR suffisant dans le reste du champ de l'AMM dans les autres situations couvertes par l'AMM.

M. le D^r BONNET, membre de la CT.- Exactement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est plus simple. On vote d'abord anesthésie régionale intraveineuse des membres supérieurs. Théoriquement, on vote un SMRI. Ensuite, le reste des indications de l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour insuffisant et une abstention. Et pour l'alignement, 21 voix et une abstention.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'on adopte sur table ? OK. En faisant relire Francis.