

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

CHIROCAINE 2,5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion
Boîte de 20 ampoules (polypropylène) sous plaquette thermoformée stérile de
10 ml (CIP : 565 704-1)

CHIROCAINE 2,5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion
Boîte de 20 ampoules (polypropylène) de 10 ml (CIP : 565 701-2)

CHIROCAINE 5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion
Boîte de 20 ampoules (polypropylène) sous plaquette thermoformée stérile de
10 ml (CIP : 565 714-7)

CHIROCAINE 5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion
Boîte de 20 ampoules (polypropylène) de 10 ml (CIP : 565 718-2)

Laboratoires ABBOTT FRANCE

Lévobupivacaine

Liste I – Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'A.M.M. : 3 juin 2004
(procédure européenne de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : inscription Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévobupivacaïne

1.2. Originalité

La lévobupivacaïne¹ est un anesthésique local de type amide et un analgésique de longue durée d'action. Il s'agit de la forme énantiomère lévogyre de la bupivacaïne.

1.3. Indications

Adulte : la lévobupivacaïne est indiquée chez l'adulte dans les cas suivants :

- Anesthésie chirurgicale :
 - ❖ Majeure : péridurale (y compris césarienne), intrathécale, bloc nerveux périphérique.
 - ❖ Mineure : infiltration locale, bloc péribulbaire en chirurgie ophtalmique.
- Traitement de la douleur :
 - ❖ perfusion péridurale continue ou administration par bolus unique ou répété pour le traitement de la douleur (en particulier douleurs post-opératoires ou de l'accouchement).

Enfant : chez l'enfant, la lévobupivacaïne est indiquée pour l'analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/ilio-hypogastrique).

1.3. Posologie

La lévobupivacaïne devra être administrée uniquement par, ou sous la responsabilité d'un médecin ayant l'expérience nécessaire.

Pour l'analgésie (administration par voie péridurale pour le traitement de la douleur), il est recommandé d'utiliser les concentrations et les posologies les plus faibles. Pour une anesthésie plus profonde ou prolongée, associée à un bloc moteur important (anesthésie péridurale ou bloc péribulbaire), des concentrations plus élevées peuvent être utilisées.

Lorsqu'une dose importante doit être injectée, par exemple lors d'un bloc péridural, il est recommandé d'administrer une dose test de 3 à 5 ml de lidocaïne adrénalinée.

Dose maximale

La dose maximale dépend de la taille, du poids et de l'état clinique du patient ainsi que de la concentration de l'anesthésique et de la zone et voie d'administration. Des

¹ La lévobupivacaïne est la forme énantiomère lévogyre (S) de la bupivacaïne qui se présente sous la forme d'un mélange racémique de formes lévogyre et dextrogyre.

variations interindividuelles du délai d'installation et de la durée du bloc peuvent exister.

L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que le délai d'installation d'un bloc sensitif adapté à la chirurgie est de 10 à 15 minutes après administration péridurale et le temps de régression de 6 à 9 heures.

La dose maximale recommandée en injection unique est de 150 mg. Pour une intervention longue, lorsqu'un bloc moteur et sensitif prolongé est nécessaire, des doses supplémentaires peuvent être requises. La dose maximale recommandée sur une période de 24 h est de 400 mg.

Pour le traitement des douleurs post-opératoires, la dose ne doit pas dépasser 18,75 mg/heure.

Obstétrique

Dans les césariennes, la concentration utilisée ne doit pas dépasser 5 mg/ml. La dose maximale recommandée est de 150 mg.

Pour l'analgésie obstétricale par perfusion péridurale, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

Enfant

Chez l'enfant, la dose maximale recommandée pour l'analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/ilio-hypogastrique) est de 1,25 mg/kg/côté.

L'efficacité et la tolérance de la lévobupivacaïne chez l'enfant n'ont pas été établies dans les autres indications.

Populations particulières

Chez les patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë, les doses de lévobupivacaïne ne devront être réduites en fonction de leur état clinique.

Dans la prise en charge des douleurs post-opératoires, les doses administrées au cours de la chirurgie doivent être prises en compte.

La lévobupivacaïne ne doit être utilisée avec prudence en cas d'altération de la fonction cardiovasculaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N : Système nerveux
N01 : Anesthésiques
N01B : Anesthésiques locaux
N01BB : Amides
N01BB10 : Lévobupivacaïne.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les anesthésiques locaux de type amino-amides injectables, indiqués dans l'anesthésie chirurgicale et le traitement de la douleur chez l'adulte et/ou chez l'enfant :

- bupivacaïne (MARCAINE)

Indications :

- Anesthésie loco-régionale lors d'intervention chirurgicale : anesthésie tronculaire, plexique, caudale, péridurale.
- Analgésie péridurale : en obstétrique, dans le traitement de la douleur au cours d'algies diverses : néoplasiques, post-opératoires, post-traumatiques, arthritiques. Dans la préparation à certains gestes thérapeutiques douloureux (kinésithérapie post-opératoire, post-traumatique)

- ropivacaïne (NAROPENE)

Indications :

- Anesthésie chirurgicale (bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors de césariennes ; infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations) ; blocs périphériques
- Traitement de la douleur aiguë : perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur post-opératoire ou de l'accouchement par voie basse) ; infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres anesthésiques locaux, et les autres médicaments indiqués dans le traitement de la douleur, en particulier dans le traitement des douleurs post-opératoires ou de l'accouchement.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire s'appuie sur les données suivantes :

- Dans l'anesthésie chirurgicale chez l'adulte, la lévobupivacaïne ne a été comparée à la bupivacaïne ne et à la ropivacaïne ne (4 études randomisées en double aveugle) ;
- Dans le traitement de la douleur chez l'adulte, la lévobupivacaïne ne a été comparée à la bupivacaïne ne et à la ropivacaïne ne (3 études randomisées en double aveugle).
- Dans le traitement de la douleur chez l'enfant (analgésie par infiltration), deux études sont présentées ; l'une a été réalisée versus placebo, l'autre est non comparative.

Les résultats de deux études cliniques non comparatives (études 031070, n = 12 et CS-009, n = 20) ayant étudié le métabolisme et/ou évalué la pharmacocinétique, la tolérance et/ou l'efficacité de différentes doses de lévobupivacaïne ne ne sont pas décrites dans cet avis.

3.1. Efficacité

3.1.1 En anesthésie chirurgicale chez l'adulte

Anesthésie majeure :

- **Anesthésie péridurale dans le cadre d'une césarienne :** la lévobupivacaïne ne 0,5% (25 ml) a été comparée à la bupivacaïne ne 0,5% (25 ml) dans une étude clinique (45 patientes). Chez les mères, il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre les deux anesthésiques locaux en termes de délai d'obtention des blocs moteur et sensitif, de degré d'analgésie jugée par les patientes sur une échelle verbale analogique, et de relâchement musculaire jugé par l'obstétricien. Chez les nouveaux-nés, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes pour le score APGAR.

- **Rachianesthésie :** (injection intrathécale dans le LCR²), l'injection de 3 à 3,5 ml de lévobupivacaïne ne 0,5% a été comparée à celle de 3 à 3,5 ml de bupivacaïne ne 0,5%, dans deux études cliniques dans le cadre d'une chirurgie périnéale et lors d'une chirurgie orthopédique programmée pour la mise en place d'une prothèse de hanche (161 patients au total). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les deux anesthésiques locaux pour les caractéristiques du bloc sensitif et moteur.

- **Anesthésie par blocs nerveux périphériques :** lors d'une chirurgie programmée de l'hallux valgus (50 patients) avec anesthésie loco-régionale sous neurostimulation, associant un bloc sciatique et un bloc fémoral. Le bloc sciatique a été obtenu par l'injection de 20 ml de lévobupivacaïne ne 0,5% ou par celle de 20 ml de ropivacaïne ne 0,5%. Le bloc fémoral a été obtenu par l'injection de mépivacaïne ne 2%. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les deux anesthésiques locaux

² LCR : liquide céphalo-rachidien

pour les caractéristiques du bloc moteur et sensitif dans le territoire sciatique, et pour l'analgésie post-opératoire appréciée par la 1^{ère} demande d'analgésique.

Anesthésie mineure :

- **Anesthésie par infiltration locale** de la paroi abdominale lors d'une chirurgie de hernie inguinale : l'injection de 50 à 60 ml de lévobupivacaïne 0,25% a été comparée à celle de 50 à 60 ml de bupivacaïne 0,25% (60 patients).

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les deux anesthésiques locaux en termes d'efficacité analgésique *per-opératoire* (indice de satisfaction analgésique, survenue d'une douleur sévère) et post-opératoire évaluée par échelle visuelle analogique en tenant compte de la 1^{ère} demande d'analgésique.

- **Anesthésie péribulbaire** en chirurgie ophtalmique : l'injection de 5 ml de lévobupivacaïne 0,75% a été comparée à celle de 5 ml de bupivacaïne 0,75%, dans deux études cliniques (110 patients au total).

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les deux anesthésiques locaux pour le délai d'installation du bloc oculaire (obtention d'une akinésie oculaire), pour le besoin d'injection de nouvelle dose anesthésique et en termes de douleurs post-opératoires.

3.1.2 Dans le traitement de la douleur chez l'adulte (sous anesthésie péridurale)

- Anesthésie péridurale lombaire

Dans une étude, la lévobupivacaïne a été comparée à la ropivacaïne à différentes concentrations, au cours du travail obstétrical en vue d'un effet analgésique (94 patientes).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements pour la concentration minimale d'anesthésique local utilisée.

Dans une autre étude, la lévobupivacaïne 0,5% a été comparée à la bupivacaïne 0,5% et à la ropivacaïne 0,5%, lors d'une chirurgie orthopédique majeure programmée pour la mise en place d'une prothèse de hanche, réalisée sous anesthésie péridurale lombaire, avec recherche d'une analgésie post-opératoire (45 patients).

En termes d'efficacité anesthésique, le niveau sensitif maximal, le délai moyen pour l'obtention d'une disparition complète de la sensibilité au niveau D10 et le délai de récupération sensitif du niveau D12 n'ont pas été différents entre les trois groupes. En revanche, le bloc moteur a été insuffisant (avec un score de Bromage <2) pour 40% des patients du groupe ropivacaïne et pour 20% des patients du groupe lévobupivacaïne, alors qu'il a été complet pour tous les patients du groupe bupivacaïne ($p=0,02$).

En termes d'efficacité analgésique post-opératoire, les caractéristiques des blocs moteurs et les scores de douleurs sur l'échelle visuelle analogique n'ont pas été différents entre les trois groupes de traitement.

Anesthésie péridurale thoracique : la lévobupivacaïne 0,25 % associée à la morphine 0,005% a été comparée à la lévobupivacaïne 0,25% seule dans la prise en charge de la douleur post-opératoire après chirurgie abdominale majeure (64

patients). Les caractéristiques du bloc sensitif 4 heures après le début de l'injection péridurale et la demande d'analgésie supplémentaire n'ont pas été différentes dans les deux groupes

3.1.3 Dans le traitement de la douleur chez l'enfant (analgésie par infiltration)

Bloc ilio-inguinal et ilio-hypogastrique : dans une étude, la lévobupivacaïne 0,5% (0,25 ml/kg) a été comparée à l'absence de bloc (groupe contrôle) chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, après chirurgie ambulatoire de hernie inguinale réalisée sous anesthésie générale (35 nourrissons et enfants). Le comparateur a été le placebo et tous les enfants avaient reçu une anesthésie générale. En comparaison au groupe d'enfants n'ayant pas reçu de bloc :

- les enfants ayant reçu la lévobupivacaïne n'ont reçu d'analgésie de secours que plus tardivement ($p=0,037$) ;
- le délai pour la 1^{ère} demande d'analgésique a été plus long, $p = 0,041$;
- les scores d'une échelle de douleur (CHEOPS) ont été plus faibles à 15, 25, 30 et 60 minutes.

3.2. Effets indésirables

Bien que des données pharmacologiques et toxicologiques animales présentées par le laboratoire aient été en faveur d'une moindre toxicité potentielle de la lévobupivacaïne, le profil de tolérance de la lévobupivacaïne a été identique à celui des autres anesthésiques locaux de type amino-amide. Dans les études cliniques disponibles où la lévobupivacaïne a été comparée à la bupivacaïne et à la ropivacaïne, il n'y a pas eu d'effets indésirables graves inattendus.

Selon le laboratoire, la lévobupivacaine aurait une toxicité inférieure (objectivée par une DL_{50} réduite de 30 à 40 %) à celle de la bupivacaïne et comparable à celle de la ropivacaïne. Le laboratoire a présenté des données de toxicologie et de pharmacologie, et des observations de surdosages. Cependant, dans les études cliniques présentées, il n'a pas été observé de différence entre la lévobupivacaïne, la bupivacaïne et la ropivacaïne, en termes de survenue des effets indésirables. De plus, le risque de survenue d'effets indésirables lié à l'utilisation de la bupivacaïne a fait l'objet de davantage de publications que la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. Cependant, la survenue d'effets indésirables liée à l'utilisation d'un anesthésique local de type amide est rare et le recul d'utilisation des trois anesthésiques est différent. Par ailleurs, les modalités d'utilisation des anesthésiques ont pu évoluer depuis la commercialisation de la bupivacaïne.

3.3. Conclusion

Chez l'adulte, les études cliniques disponibles ont établi l'efficacité de la lévobupivacaïne dans ses différentes indications en anesthésie, ainsi que dans le cadre de l'analgésie post-opératoire ou d'une utilisation en obstétrique. Dans ces études, la lévobupivacaine ne s'est pas révélée plus efficace que la bupivacaïne. Dans les situations anesthésiques où elle a été comparée à la ropivacaïne, aucune différence en termes d'efficacité n'a été observée entre les deux anesthésiques.

La Commission note que, chez l'enfant, pour l'analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal et ilio-hypogastrique dans le traitement de la douleur les données cliniques disponibles sont limitées.

La tolérance de la lévobupivacaïne ne n'a pas été différente de celle de la bupivacaïne et de la ropivacaïne. Son profil de tolérance est celui des anesthésiques locaux de type amino-amide.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1. En anesthésie chirurgicale, chez l'adulte

Le rapport efficacité/effets indésirables de la lévobupivacaïne ne est important.
Ce médicament peut-être utilisé en 1^{ère} intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

4.1.2. Dans le traitement de la douleur, chez l'adulte

Le rapport efficacité/effets indésirables de la lévobupivacaïne ne est important.
Ce médicament peut-être utilisé en 1^{ère} intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

4.1.3. En analgésie par infiltration, chez l'enfant

Le rapport efficacité/effets indésirables de la lévobupivacaïne ne est mal établi.
Ce médicament peut-être utilisé en 1^{ère} intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le fardeau représenté par les pathologies nécessitant une anesthésie loco-régionale chez l'adulte ainsi que par la prise en charge de la douleur chez l'adulte (post-opératoire, lors de l'accouchement..) ou chez l'enfant (analgésie par infiltration), est important en termes de santé publique, notamment en raison de la fréquence élevée de ces situations cliniques (1,5 à 2 millions de cas par an)³.

Le besoin thérapeutique correspondant à ces indications est couvert par les autres anesthésiques locaux et les antalgiques actuellement disponibles.

Selon les données disponibles, CHIROCAINE n'a pas démontré d'effet supplémentaire (y compris en termes de tolérance) par rapport ni aux autres anesthésiques locaux, ni aux antalgiques actuellement disponibles, que ce soit pour l'anesthésie ou pour la sédation de la douleur. Il n'est donc pas attendu d'amélioration de l'état de santé de la population.

La transposabilité est acceptable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence des autres anesthésiques et antalgiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité CHIROCAINE.

1. ³ Fréquence en cours de validation

Conclusion : le service médical rendu par CHIROCAINE est important dans ses différents indications, chez l'adulte et chez l'enfant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La lévobupivacaïne ne n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans ses différentes indications chez l'adulte et chez l'enfant, par rapport à la bupivacaïne et par rapport à la ropivacaïne.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Dans le cadre de l'anesthésie chirurgicale, lorsqu'une anesthésie loco-régionale est envisagée, les anesthésiques locaux utilisés préférentiellement sont la ropivacaïne, et la bupivacaïne (avis d'experts). La lévobupivacaïne ne représente une alternative.

4.3.2 Pour la prise en charge de la douleur⁴ post-opératoire chez l'adulte et chez l'enfant, l'anesthésie loco-régionale (périmédullaire) est réservée aux patients opérés ayant une douleur sévère ou prévue comme telle. L'analgésie est fréquemment supérieure à celle obtenue par voie générale. La voie péridurale permet l'administration d'antalgiques opiacés et/ou d'anesthésiques locaux.

Après chirurgie orthopédique, un bloc nerveux périphérique peut être mis en œuvre. La bupivacaïne est l'agent le plus utilisé dans ces deux techniques.

La lévobupivacaïne ne représente une alternative à la bupivacaïne ou à la ropivacaïne, chez l'adulte.

4.4. Population cible

La population cible de la lévobupivacaïne (CHIROCAINE) est celle des patients adultes devant bénéficier d'une analgésie au cours ou dans les suites d'une intervention chirurgicale, des patients traités dans le cadre de la prise en charge de la douleur (notamment en cas de douleurs post-opératoires ou de l'accouchement) et des enfants bénéficiant d'une analgésie par infiltration.

Les interventions concernées par l'analgésie locale ou locorégionale sont essentiellement orthopédiques, ophtalmologiques et obstétricales.

Le nombre d'interventions et d'actes concernés peut être approché, à partir des données de la S.F.A.R et de la base de données PMSI, où sont dénombrés :

- 500 000 interventions chirurgicales orthopédiques du membre supérieur (dont 60 % d'ALR),
- 780 000 interventions chirurgicales orthopédiques du membre inférieur (dont 40 % d'ALR),
- 538 000 interventions ophtalmologiques (dont 350 000 ALR) - PMSI 2002
- 138 000 césariennes (dont 95% d'ALR)
- 604 200 accouchements par voie basse dont plus de 65% bénéficient d'une analgésie péridurale.

⁴ Prise en charge de la douleur post-opératoire chez l'adulte et chez l'enfant. Conférence de consensus. 12 décembre 1997.

Au total, on dénombre donc annuellement entre 1,5 et 2,5 millions d'actes d'anesthésies locales ou régionales au cours desquels la lévobupivacaine (CHIROCAINE) peut être utilisée.

Si on retient l'hypothèse qu'à chaque acte anesthésique correspond un patient, la population cible de CHIROCAINE serait comprise au maximum entre 1,5 et 2,5 millions de patients, chaque année.

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.