

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 DECEMBRE 2019

lidocaïne / adrénaline
XYLONOR 20 mg/mL ADRENALINEE au 1/80 000, solution injectable à usage dentaire

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique actuelle.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Traitement de première intention.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique. Ce médicament est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant. »
SMR	Important.
ASMR	La spécialité XYLONOR ADRENALINEE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'anesthésie locale ou loco-régionale dans la pratique odonto-stomatologique.
ISP	XYLONOR ADRENALINEE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	XYLONOR ADRENALINEE est un traitement de 1 ^{ère} intention pour l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de XYLONOR 20 mg/mL ADRENALINEE au 1/80 000, solution injectable à usage dentaire (lidocaïne / adrénaline) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour « l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique ».

XYLONOR ADRENALINEE est une association d'un anesthésique local de type amide (la lidocaïne) et d'un vasoconstricteur (l'adrénaline), qui a obtenu l'AMM le 04/07/1997 pour l'anesthésie locale en pratique dentaire chez les adultes, adolescents et enfants.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

**« Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.
Ce médicament est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant ».**

03 POSOLOGIE

« Posologie »

Comme pour tout anesthésique, les doses varient et dépendent de la zone à anesthésier, de la vascularisation des tissus, du nombre de segments du nerf à bloquer, de la tolérance individuelle (degré de relaxation musculaire et état de santé du patient), et de la technique et de la profondeur de l'anesthésie. La plus petite dose efficace d'anesthésique doit être employée. La dose nécessaire doit être déterminée pour chaque personne.

Adulte

La quantité à injecter sera adaptée en fonction de l'importance de l'intervention. En règle générale, une à trois cartouches par intervention. Ne pas dépasser la dose de 300 mg de chlorhydrate de lidocaïne par séance. La dose maximum recommandée est de 7 mg/kg de poids corporel pour un adulte en bonne santé de 70 kg avec une dose maximale absolue 500 mg de lidocaïne et de 0,2 mg d'adrénaline, selon ce qui est le plus bas. Ainsi, l'adrénaline est la dose limitative quel que soit le poids :

			Nombre équivalent de cartouches
Dose de lidocaïne (mg)	Dose d'adrénaline (mg)	Volume (ml)	1,8 ml
320	0.200	16	8,9

Adolescents (de 12 à 18 ans) et enfants (4 à 11 ans)

Une attention particulière doit être portée lorsque le traitement est réalisé chez l'enfant de moins de 4 ans. La quantité injectée dépend de l'âge, du poids de l'enfant et du type d'intervention à réaliser. La technique d'anesthésie doit être sélectionnée avec soin. Les techniques douloureuses d'anesthésie doivent être évitées. Le comportement de l'enfant pendant le traitement doit être surveillé attentivement. La dose moyenne à prévoir varie de 20 à 30 mg de chlorhydrate de lidocaïne par séance. La dose moyenne en mg de chlorhydrate de lidocaïne, que l'on peut administrer chez l'enfant, peut également être calculée selon la formule suivante : Poids de l'enfant (en kilo) × 1,33.

Ne pas dépasser l'équivalent de 5 mg de chlorhydrate de lidocaïne par kilogramme de poids corporel. Le nombre de cartouches correspondant à la dose maximale de 5 mg/kg peut être calculé comme suit : Poids du patient (kg) x dose maximale de lidocaïne(mg/kg) /Quantité de lidocaïne par cartouche (mg).

				Nombre équivalent de cartouches
Poids (kg)	Dose de lidocaïne (mg)	Dose d'adrénaline dose (mg)	Volume (ml)	1,8 ml
20	100	0,0625	5	2,8
30	150	0,09375	7,5	4,2
40	200	0,125	10	5,6
50	250	0,15625	12,5	6,9

Populations spéciales

En l'absence de données cliniques, des précautions particulières devront être prises afin d'administrer la plus petite dose efficace d'anesthésique chez des patients âgés de plus de 70 ans et des insuffisants rénaux ou hépatiques

Mode d'administration

Infiltration et usage périméneural dans la cavité buccale. Avant l'injection, il est toujours recommandé d'effectuer une aspiration afin d'éviter une injection intra-vasculaire. Les réactions systémiques majeures suite à une injection intravasculaire peuvent être évitées en injectant lentement après aspiration : pas plus d'1 ml de solution par minute. Pour éviter le risque d'infection (c'est à dire de transmettre l'hépatite), les seringues et les aiguilles utilisées pour l'injection doivent toujours être neuves et stériles. A usage unique. Toute solution inutilisée doit être jetée. Ce produit ne doit pas être utilisé s'il est trouble ou coloré ».

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de XYLONOR ADRENALINEE sont les autres anesthésiques locaux injectables associés à l'adrénaline, utilisés dans l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
Spécialités à base de lidocaïne associées à l'adrénaline					
XYLOROLLAND AVEC ADRENALINE, solution injectable à usage dentaire (lidocaïne + adrénaline) <i>Pierre Rolland</i>	Oui	Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.	Non disponible	Non disponible	Oui (collectivités seules)
XYLOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml, solution injectable et ses génériques (lidocaïne + adrénaline) <i>Aspen</i>	Oui	Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 an.	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Oui
XYLOCAINE 20 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml, solution injectable et ses génériques (lidocaïne + adrénaline) <i>Aspen</i>	Oui	Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale chez les adultes.			Oui
Spécialités à base d'autres anesthésiques locaux (articaïne ou mépivacaïne) associés à l'adrénaline					
SEPTANEST 40 mg/ml ADRENALINE au 1/100 000 et au 1/200 000, solution injectable à usage dentaire (articaïne + adrénaline) <i>Septodont</i>	Oui	Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.	25/10/1989 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.	Oui (collectivités seules)
ARTINIBSA 40 mg/ml ADRENALINE 1/100 000 et 1/200 000, solution injectable à usage dentaire (articaïne + adrénaline) <i>Inibsa Dental SLU</i>	Oui		22/09/2010 (Inscription)	Important ASMR V par rapport aux autres associations d'articaïne et d'adrénaline disponibles sur le marché.	Oui (collectivités seules)
PREDESIC ADRENALINE 1/100 000 et 1/200 000, solution injectable à usage dentaire	Oui		22/09/1999 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.	Oui (collectivités seules)

(articaïne + adrénaline) <i>Pred</i>					
PRIMACAINE ADRENALINE 1/100000 et 1/200000, solution injectable à usage dentaire (articaïne + adrénaline) <i>Pierre Rolland</i>	Oui		18/10/1995 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. ASMR V par rapport aux médicaments directement comparables.	Oui (collectivités seules)
ALPHACAINE N et SP, solution injectable à usage dentaire (articaïne + adrénaline) <i>Dentsply Sirona France</i>	Oui	Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique. ALPHACAINE est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.	25/10/1989 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.	Oui (collectivités seules)
ARTICADENT 1/100 000 et 1/200 000, solution injectable à usage dentaire (articaïne + adrénaline) <i>Dentsply Sirona France</i>	Oui	Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique. ARTICADENT est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.	08/12/2004 (Inscription)	Important ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison.	Oui (collectivités seules)
UBISTESIN ADRENALINEE au 1/100 000, solution injectable (articaïne + adrénaline) <i>3M ESPE AG</i>	Oui	Anesthésie locale par infiltration et blocage nerveux en pratique odonto-stomatologique. UBISTESIN ADRENALINEE est particulièrement indiqué pour les interventions compliquées nécessitant une anesthésie prolongée.	Non disponible	Non disponible	Oui (collectivités seules)
UBISTESIN ADRENALINEE au 1/200 000, solution injectable (articaïne + adrénaline) <i>3M ESPE AG</i>	Oui	Anesthésie locale par infiltration et blocage nerveux en pratique odonto-stomatologique pour des interventions mineures.	25/03/1998 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. ASMR V par rapport aux spécialités de la classe pharmaco-thérapeutique de référence.	Oui (collectivités seules)
SCANDONEST 20 mg/mL ADRENALINEE au 1/100 000, solution injectable à usage dentaire (mépivacaïne + adrénaline) <i>Septodont SA</i>	Oui	Anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.	-	-	Non

04.2 Comparsateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents de XYLONOR ADRENALINEE sont les médicaments cités dans le tableau.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE
	Oui / Non / En cours	Indication	Oui / Non / En cours
Royaume-Uni	Oui (19/10/1987)	Production of local anaesthesia for dental procedures by infiltration or nerve block injection.	Non
Allemagne	Non	-	-
Pays-Bas	Oui (13/08/1991)	LIGNOSPAN 2% SPECIAL is intended for nerve-block and infiltration anaesthesia in connection with dental procedures. LIGNOSPAN 2% SPECIAL is indicated in adults, children and adolescents.	Non
Belgique	Oui (04/02/1993)	Local anaesthesia for dentistry and stomatology. Infiltration anaesthesia and conduction anaesthesia. LIGNOSPAN is appropriate for all routine procedures. It is indicated in patients when noradrenaline is contraindicated. LIGNOSPAN is indicated in adults, children and adolescents.	Non
Espagne	Oui (26/03/1973)	Local or loco-regional anesthesia for use in dental practice. Infiltration and nerve block anesthesia. This anesthetic allows all standard interventions even the most delicate ones.	Non
Italie	Oui (24/12/1981)	XYLONOR exerts its powerful activity in particularly difficult procedures: infected tissues, extraction of periodontitis-affected teeth, pulpectomies. It is therefore the product of choice for routine interventions, for the preparation of live teeth which are to support a prosthesis. XYLONOR is indicated in adults, in children and adolescents.	Non
USA	-	-	-
Grèce	Oui (25/07/1996)	Used in dentistry for local anesthesia by infiltration or stem filtration in case of routine surgery (eg tooth extraction and preparation of cavities and stumps), surgery of bones and mucosa, surgery of pulp, prolonged surgical interventions.	Non
Irlande	Oui (16/02/1988)	Local anaesthesia for dental procedures by infiltration or nerve block injections. LIGNOSPAN SPECIAL is indicated in adults, children and adolescents.	Non
Malte	Oui (30/06/2005)	Local or loco-regional anaesthesia in dental surgery. LIGNOSPAN SPECIAL is indicated in adults, in children and adolescents.	Non
Luxembourg	Oui (07/08/2007)	Local anaesthesia for dentistry and stomatology. Infiltration anaesthesia and conduction anaesthesia. LIGNOSPAN is appropriate for all routine procedures. It is indicated in patients when noradrenaline is contraindicated. LIGNOSPAN is indicated in adults, children and adolescents.	Non

06.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une revue de Cochrane de Parekh et al¹, dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'anesthésie locale peropératoire sur la réduction de la douleur postopératoire à la suite d'un traitement dentaire sous anesthésie générale chez les enfants et adolescents < 18 ans. Cette revue a inclus un total de 1 152 patients âgés de 2 à 40 ans², à partir de 14 études randomisées publiées entre 1990 et 2009 et menées au Royaume-Uni, en Égypte, en Arabie Saoudite et aux États-Unis.

Au total :

- 8 études monocentriques ont évalué les effets des anesthésiques locaux administrés par injection d'infiltration versus placebo/absence de traitement ou versus comparateur actif par injection intra-ligamentaire, dont 4 études ont évalué la lidocaïne 2% associée à l'adrénaline 1/80 000 (correspondant à XYLONOR ADRENALINEE) ;
- 2 études monocentriques ont évalué les effets des anesthésiques locaux administrés par injection intra-ligamentaire, dont 1 étude a évalué la lidocaïne 2% associée à l'adrénaline 1/80 000 ;
- 4 études ont évalué les effets des anesthésiques locaux administrés par voie topique.

La plupart des études permettaient l'administration d'analgésiques supplémentaires en peropératoire ou immédiatement en postopératoire.

En raison de la forte hétérogénéité des études, avec des variations dans les procédures dentaires, les interventions et types de traitement (anesthésie générale, voies d'administration de l'anesthésique local), les mesures de la douleur, l'utilisation d'analgésiques supplémentaires et dans la durée du suivi, aucune estimation de l'effet de l'anesthésie local n'a pu être déterminée.

Les auteurs de cette revue ont conclu qu'il était difficile de tirer des conclusions définitives quant aux avantages de l'utilisation d'un anesthésique local pour le traitement dentaire sous anesthésie générale. Il n'a pas été possible de regrouper les études incluses dans une méta-analyse en raison de différences substantielles entre les études. De plus, ils ont conclu que l'utilisation concomitante d'analgésiques a masqué les effets des anesthésiques locaux.

06.2 Tolérance

6.2.1 Données issues des PSUR

D'après les 5 PSUR disponibles, couvrant la période du 1^{er} octobre 1994 au 30 septembre 2014, l'exposition cumulée depuis 2007 à XYLONOR ADRENALINEE est estimée à 87 151 364 patients-années. Un signal de tolérance a été détecté au cours de cette période et est toujours ouvert : « cardiomyopathie de stress ». Comme la cardiomyopathie de stress induite par l'injection de catécholamines a été décrite avec plusieurs anesthésiques locaux (tel que la mépivacaïne associée à la noradrénaline), elle a été considérée comme un signal d'effet de classe et a été classée comme un risque important identifié. Une mise à jour de l'information de référence a été réalisée pour l'inclure dans les rubriques « Mises en garde et précaution d'emploi » et « Effets indésirables ».

Durant la période de juin 1997 à octobre 2002, l'AFSSAPS a harmonisé et standardisé les RCP de l'ensemble des anesthésiques utilisés en soins dentaires et en stomatologie. Les modifications apportées ont précisé les adaptations posologiques chez les enfants (formule d'adaptation de la

¹ Parekh S et al. Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014.

² A noter qu'une étude a été incluse dans l'analyse malgré l'inclusion de patients âgés > 17 ans ; l'argumentaire étant que l'âge moyen des patients était de 11,4 ans.

dose maximale) et les personnes âgées, les modalités d'injection (aspirations avant l'injection pour éviter une injection vasculaire), les interactions médicamenteuses entre l'adrénaline et les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques, et qu'une faible quantité de lidocaïne peut être excrétée dans le lait maternel à la suite d'une anesthésie locale (sans restriction de son usage pendant cette période).

Les risques identifiés importants et potentiels ainsi que les informations manquantes identifiés dans le dernier PSUR (couvrant la période du 1^{er} octobre 2010 au 30 septembre 2014) sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Paresthésie persistante - Hypersensibilité / réactions allergiques (dus au métabisulfite de potassium) - Risque de toxicité systémique aiguë - Risque de nécrose locale d'ischémie tissulaire - Risque de porphyrie aiguë - Risque d'interactions médicamenteuses (sédatifs, antihistaminiques H2, bêtabloquants non sélectifs...) - Risque de cardiomyopathie de Takotsubo ou de cardiomyopathie induite par le stress
Risques importants potentiels	- Risque de traumatisme par morsure (lèvres, mâchoires, langue), surtout chez les enfants - Méthémoglobinémie toxique aiguë
Informations manquantes	- Personnes âgées > 70 ans - Enfants < 4 ans

6.2.2 Données issues du RCP

► Rubrique « Effets indésirables »

Les effets indésirables suite à l'administration de ce produit sont similaires à ceux observés avec d'autres anesthésiques locaux de type amide combinés à des vasoconstricteurs. En général, ces effets indésirables sont dose-dépendants et peuvent survenir à cause de taux plasmatiques élevés suite à une overdose, une absorption plus rapide ou une injection intra-vasculaire accidentelle. Ils peuvent également survenir suite à une réaction d'hypersensibilité, une idiosyncrasie ou une tolérance réduite chez un patient. Des troubles neurologiques, cardiaques ou vasculaires sont les effets indésirables les plus fréquents.

Les effets indésirables majeurs sont généralement graves. La présence d'adrénaline augmente le profil de sécurité du produit par ses effets sympathomimétiques ».

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur l'anesthésie locale en pratique odonto-stomatologique et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{3,4}.

Les anesthésiques locaux les plus couramment utilisés en pratique dentaire appartiennent au groupe des amides (articaïne, bupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne...). L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur est généralement indiquée afin de diminuer le passage intravasculaire et assurer ainsi une augmentation de la durée et de la profondeur de l'anesthésie, tout en réduisant les effets systémiques. L'adrénaline est le vasoconstricteur de choix.

³ Recommandations de la SFMBCB. Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Med Buccale Chir Buccale 2003;9:65-94.

⁴ SFAR. Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2004;23:167-76.

Place de XYLONOR ADRENALINEE dans la stratégie thérapeutique

La spécialité XYLONOR ADRENALINEE (lidocaïne / adrénaline) est un traitement de 1^{ère} intention pour l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les situations concernées par cette spécialité ne peuvent être envisagées sans le recours à une anesthésie ou à une analgésie.
- ▮ XYLONOR ADRENALINEE entre dans le cadre d'un traitement préventif et symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention pour l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

▮ Intérêt pour la santé publique

Compte tenu de l'absence de données avec XYLONOR ADRENALINEE sur des critères de santé publique, cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XYLONOR ADRENALINEE est important dans l'indication de l'AMM.

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

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité XYLONOR ADRENALINEE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'anesthésie locale ou loco-régionale dans la pratique odonto-stomatologique.

08.3 Population cible

La population cible de XYLONOR ADRENALINEE correspond aux patients devant avoir une anesthésie locale ou loco-régionale pour de nombreuses maladies ou explorations en pratique odonto-stomatologique.

Cette population ne peut être quantifiée en l'absence de données épidémiologiques précises sur l'anesthésie locale en pratique dentaire.

En conclusion, la population cible de la spécialité XYLONOR ADRENALINEE ne peut être quantifiée.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 décembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>XYLONOR 20 mg/mL ADRENALINEE au 1/80 000, solution injectable à usage dentaire</u> B/50 cartouches en verre de 1,8 ml (CIP : 34009 557 629 4 2)
Demandeur	Laboratoire SEPTODONT
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/07/1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste (I, II, stupéfiants) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : usage professionnel dentaire
Classification ATC	N Système nerveux N01 Anesthésiques N01B Anesthésiques locaux N01BB Amides N01BB52 Lidocaïne en association