



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 JANVIER 2021

chlorhydrate de lidocaïne
XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des douleurs post-opératoires et de la récupération repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec des techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique post-opératoire.

La prise d'opioïdes (notamment la morphine) peut s'envisager dans le cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques non opioïdes. Les opioïdes utilisés pour l'analgésie post-opératoire sont associés à de nombreux effets indésirables dose-dépendants, en particulier nausées, vomissements, constipation, hyperalgie, pouvant retarder la réhabilitation post-opératoire et majorer l'iléus post-opératoire. Ils peuvent également entraîner une pharmacodépendance du patient.

L'analgésie péridurale thoracique est considérée comme la référence chez des patients subissant une chirurgie abdominale ouverte pour améliorer la récupération post-opératoire. Néanmoins cette pratique n'est pas dénuée de risque (hypotension post-opératoire, rétention urinaire, ...) et est contre-indiquée dans certaines situations.

Une autre spécialité à base de lidocaïne injectable est à ce jour autorisée dans la prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale : LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

Place du médicament

XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est un traitement de première intention dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).

La Commission souligne le risque d'effets indésirables avec la lidocaïne intraveineuse, notamment lors de l'administration de bolus.

La Commission rappelle que conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), il convient d'arrêter la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse à la fin de l'intervention chirurgicale. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire (en salle de surveillance post interventionnelle, salle de réanimation ou unité de surveillance continue), le patient devra être maintenu sous surveillance électrocardiographique continue, sans dépasser 24 heures post-opératoires.

► Recommandations

La Commission souligne que contrairement à la spécialité LIDOCAÏNE AGUETTANT dosée à 10 mg/ml, le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) dans cette indication est de 20 mg/ml.

Seul ce dosage à 20 mg/ml est concerné par cette indication. Le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) à 50 mg/ml actuellement disponible est uniquement autorisé dans le traitement et la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie)
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité périopératoire modérée de la lidocaïne intraveineuse par rapport au placebo/absence de traitement sur les scores de douleur post-opératoire précoces, l'incidence de l'iléus post-opératoire et la consommation post-opératoire d'opioïdes, - de la forte hétérogénéité rapportée entre les études, limitant ainsi ces résultats, <p>la Commission considère que XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie d'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).</p>
ISP	XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est un traitement de première intention dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).</p> <p>La Commission souligne le risque d'effets indésirables avec la lidocaïne intraveineuse, notamment lors de l'administration de bolus.</p> <p>La Commission rappelle que conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), il convient d'arrêter la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse à la fin de l'intervention chirurgicale. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire (en salle de surveillance post interventionnelle, salle de réanimation ou unité de surveillance continue), le patient devra être maintenu sous surveillance électrocardiographique continue, sans dépasser 24 heures post-opératoires.</p>
Population cible	La population cible de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est estimée à environ 1,14 millions de patients par an.
Recommandations	<p>La Commission souligne que contrairement à la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT dosée à 10 mg/ml, le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) dans cette indication est de 20 mg/ml.</p> <p>Seul ce dosage à 20 mg/ml est concerné par cette indication. Le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) à 50 mg/ml actuellement disponible est uniquement autorisé dans le traitement et la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable (chlorhydrate de lidocaïne) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie) ».

XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) dispose d'une AMM depuis le 20 juin 1986 pour le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital. Cette spécialité a obtenu une extension de son AMM le 13/03/2020 dans le traitement des douleurs péri-opératoires en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte.

Pour rappel, les spécialités XYLOCARD en solution injectable existent également sous le dosage de 50 mg/ml, **mais ce dernier n'est pas concerné par cette extension d'indication.**

Cette demande d'extension d'indication, spécifiques à une administration intraveineuse, fait suite à la notification au laboratoire d'un usage hors AMM avec la lidocaïne injectable dans l'analgésie périopératoire d'épargne morphinique. Elle repose sur des données cliniques issues de la littérature et sur les dernières recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)^{1,2}.

A noter qu'une autre spécialité à base de lidocaïne injectable est disponible dans la prévention des douleurs post-opératoires : LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable³. Dans son avis du 20 novembre 2019, la Commission a considéré que son SMR était important dans l'indication « prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale » et, qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

02 INDICATIONS

- « Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
- **Analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie) ».**

03 POSOLOGIE

Posologie

« Analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale »

Administration d'un bolus IV de 1,5 mg/kg avant l'incision cutanée, suivie d'une perfusion continue de 1,5 à 2 mg/kg/h pendant l'intervention. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire (en salle de surveillance post interventionnelle, salle de réanimation ou unité de surveillance continue), le patient devra être maintenu sous surveillance électrocardiographique continue, sans dépasser 24 heures post-opératoire ».

¹ SFAR. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim.* 2016; 2: 421–430

² SFAR. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:405-11

³ LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR est un générique de XYLOCAÏNE 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR. Le princeps n'a pas l'AMM dans l'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale.

04 BESOIN MEDICAL

Les douleurs post-opératoires sont liées à l'agression tissulaire de l'acte chirurgical et sont présentes dès le réveil du patient. Elles durent en moyenne 48 à 72 heures selon le type de chirurgie avec une intensité dépendante de l'acte chirurgical et de la sensibilité des patients. Une identification des patients les plus vulnérables à la douleur (avec des risques de développer une douleur postopératoire sévère et/ou chronique, en se basant sur la présence d'une douleur préopératoire, la consommation d'opiacés au long cours, les facteurs chirurgicaux et psychiques spécifiques) est recommandée en période préopératoire⁴.

La chirurgie abdominale est fréquemment associée à des douleurs, à des nausées et vomissements et à un iléus post-opératoire correspondant à l'inhibition fonctionnelle de l'activité motrice du tube digestif avec ralentissement du transit. Les douleurs et l'iléus post-opératoire font partie des principaux facteurs défavorables ralentissant la convalescence, et donc susceptibles de conduire à une augmentation de la durée d'hospitalisation⁵. La mise en place d'un programme de réhabilitation rapide intervenant sur les périodes pré, per et postopératoires permet de contrecarrer ou limiter ces effets délétères de la chirurgie⁶. Il s'agit d'une approche multidisciplinaire de prise en charge globale en période périopératoire visant au rétablissement rapide du patient.

► **Prise en charge**^{7,8,4,5,9,10}

La prise en charge des douleurs post-opératoires et de la récupération repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec des techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique post-opératoire.

La prise d'opioïdes (notamment la morphine) peut s'envisager dans le cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques non opioïdes. Les opioïdes utilisés pour l'analgésie post-opératoire sont associés à de nombreux effets indésirables dose-dépendants, en particulier nausées, vomissements, constipation, hyperalgie, pouvant retarder la réhabilitation post-opératoire et majorer l'iléus post-opératoire. Ils peuvent également entraîner une pharmacodépendance du patient.

L'analgésie péridurale thoracique est considérée comme la référence chez des patients subissant une chirurgie abdominale ouverte pour améliorer la récupération post-opératoire^{9,10}. Néanmoins cette pratique n'est pas dénuée de risque (hypotension post-opératoire, rétention urinaire, ...) et est contre-indiquée dans certaines situations.

Les recommandations de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) de 2014 spécifiques au programme de réhabilitation en chirurgie colorectale⁸ préconisent une administration intraveineuse continue de lidocaïne pour ce type de chirurgie dans un objectif d'accélérer la reprise du transit et de réduire la durée d'hospitalisation. Les recommandations de la HAS 2016⁵ et de la SFAR 2014 recommandent son utilisation en cas de laparotomie ou de chirurgie laparoscopique.

⁴ SFAR. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim.* 2016; 2: 421–430

⁵ HAS. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) : état des lieux et perspectives. Juin 2016

⁶ HAS. Programmes de réhabilitation rapide en chirurgie : état des lieux et perspectives. Rapport d'orientation. 2014

⁷ SFAR. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* 2008 ;27 :1035-41.

⁸ SFAR. Recommandation formalisée d'experts - Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014 ; 33 : 370-84

⁹ Subramanian D et al. Enhanced recovery after colorectal surgery: an update on current practice. *Surgery* 2017;35:98-101.

¹⁰ Feldheiser A. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2016 ; 60 :289–334

Les recommandations de la société ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)¹¹ préconisent l'utilisation de lidocaïne intraveineuse pour réduire la consommation d'opioïdes après une chirurgie colorectale ouverte ou laparoscopique.

Dans ses recommandations de 2016 sur la douleur post-opératoire⁴, la SFAR a suggéré une administration intraveineuse de lidocaïne en continu (bolus d'une dose d'1 à 2 mg/kg suivi d'une perfusion de 1 à 2 mg/kg/h) chez les patients adultes subissant une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie régionale (péri-nerveuse ou péridurale) concomitante dans le but de diminuer la douleur post-opératoire et d'améliorer la réhabilitation. Cette utilisation a de nouveau été suggérée dans les recommandations actualisée de la SFAR 2019¹².

Les recommandations américaines de 2016 sur les douleurs post-opératoires¹³ préconisent d'envisager l'administration peropératoire de lidocaïne intraveineuse (bolus de 1,5 mg/kg suivie d'une perfusion de 2 mg/kg/h) chez les patients adultes devant subir une chirurgie abdominale ouverte ou laparoscopique qui ne présentent pas de contre-indications.

Les recommandations de la société ERAS¹⁰ sur la réhabilitation après chirurgie gastro-intestinale préconisent l'utilisation de lidocaïne intraveineuse chez les patients devant subir une chirurgie abdominale laparoscopique et ouverte pour réduire la consommation en opioïde et améliorer la récupération de la fonction gastro-intestinale. Elles suggèrent une dose de charge de 1,5 mg/kg (Idéal Body Weight, IBW) qui doit être initiée 30 minutes avant ou lors de l'induction de l'anesthésie et poursuivie jusqu'à la fin de la chirurgie ou en salle de réveil (2,0 mg/kg/h IBW) et sous surveillance cardiovasculaire continue. La durée exacte de la perfusion assurant une analgésie optimale et facilitant la récupération reste inconnue.

Une autre spécialité à base de lidocaïne injectable est à ce jour autorisée dans la prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale : LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

► Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans l'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte, notamment afin de réduire la consommation d'opioïdes et de favoriser la reprise du transit intestinal, est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (notamment LIDOCAÏNE AGUETTANT). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'anesthésiques locaux efficaces et bien tolérés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable (chlorhydrate de lidocaïne) sont les autres analgésiques injectables utilisés pour la prévention des douleurs post-opératoires en chirurgie abdominale.

¹¹ Gustafsson UO et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019 ;43:659–695

¹² SFAR. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. Anaesth Crit Care Pain Med 2019;38:405-11.

¹³ Chou R et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain 2016;17:131-57.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable (chlorhydrate de lidocaïne) AGUETTANT	Non	Chez l'adulte par voie intra-veineuse en prévention des douleurs post-opératoire notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après la chirurgie abdominale	20/11/2019 (Extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui (collectivités)

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres spécialités à base de lidocaïne intraveineuse (XYLOCAINE SANS CONSERVATEUR et ses génériques) sont utilisées hors AMM dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale, et recommandées^{4,5,6,8} ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable (chlorhydrate de lidocaïne).

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement des douleurs post-opératoires (opioïdes, antalgiques non morphiniques). Pouvant être utilisés en association aux anesthésiques loco-régionaux dans un protocole de traitement avec technique d'analgésie multimodale, ces médicaments ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

D'après les recommandations de la SFAR⁸, il peut être recommandé la mastication de gommes (chewing-gum) afin de réduire la durée de l'iléus post-opératoire après chirurgie colorectale.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable (lidocaïne) dans l'indication AMM évaluée sont la LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR et les autres spécialités à base de lidocaïne intraveineuse (hors AMM et recommandées).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

D'après les informations fournies par le laboratoire, la spécialité XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (lidocaïne) est uniquement autorisée en France dans cette extension d'indication.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) dans l'analgésie péri-opératoire repose essentiellement sur 4 méta-analyses issues d'une revue de la littérature :

- La méta-analyse Cochrane de Weibel et al. 2018¹⁴, réalisée à partir de 68 essais contrôlés randomisés (ECR) (incluant 4 525 patients), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'administration péri-opératoire de lidocaïne intraveineuse sur l'analgésie post-opératoire et la récupération par rapport à un groupe contrôle (placebo / absence de traitement) ou à une

¹⁴ Weibel S et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. Br J Anaesth 2016;116: 770–83.

analgésie épidurale thoracique chez des patients adultes subissant **diverses procédures chirurgicales (dont une chirurgie abdominale laparoscopique ou ouverte)**. Seuls les résultats des analyses en sous-groupes spécifiques aux chirurgies abdominales laparoscopiques et ouvertes seront décrits dans cet avis.

- La méta-analyse de Li et al. 2018¹⁵, réalisée à partir de 6 ECR (incluant 354 patients), dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la lidocaïne intraveineuse sur la gestion de la douleur aiguë après une **cholécystectomie laparoscopique**.
- La méta-analyse de Venthram et al. 2015¹⁶, réalisée à partir de 14 ECR (incluant 742 patients), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse sur la diminution de la consommation d'opioïdes par rapport à un groupe contrôle (placebo ou traitement standard) après une **chirurgie laparoscopique**.
- La méta-analyse de Cooke et al. 2019¹⁷, réalisée à partir de 9 ECR (incluant 405 patients), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse sur le retour de la fonction gastrointestinale par rapport à un placebo après une **résection colorectale**.

Le laboratoire a également déposé 3 revues systématiques et 6 méta-analyses qui ne sont pas retenues dans ce présent avis :

- Les revues systématiques de Daykin et al. 2017¹⁸, de McCarthy et al. 2010¹⁹ et de MacFater et al. 2017²⁰, du fait qu'aucune méta-analyse des données n'a été réalisée.
- La méta-analyse de Zhao et al. 2018²¹, du fait qu'une méta-analyse plus récente est disponible en reprenant l'ensemble de ses études (Li et al. 2018).
- Les méta-analyses de Marret et al. 2008²², de Sun et al. 2012²³ et de Vigneault et al. 2011²⁴, du fait qu'une méta-analyse plus récente est disponible en reprenant l'ensemble de leurs études (Weibel et al. 2018).
- La méta-analyse de Kranke et al. 2015²⁵ du fait qu'une mise à jour est disponible (Weibel et al. 2018).
- La méta-analyse de Khan et al. 2016²⁶ du fait que l'objectif principal était de déterminer la meilleure stratégie d'arrêt de la lidocaïne intraveineuse pendant une chirurgie abdominale et du fait que l'ensemble des études de cette méta-analyse a été inclus dans une méta-analyse plus récente retenue dans cet avis (Weibel et al. 2018).

¹⁵ Li J et al. Efficacy of intravenous lidocaine on pain relief in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018;50:137-45.

¹⁶ Venthram NT et al. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: A Meta-Analysis. *World J Surg* 2015;39:2220-34.

¹⁷ Cooke C et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Techniques in Coloproctology* 2019;23:15–24.

¹⁸ Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *Br J Pain* 2017;11:23-31.

¹⁹ McCarthy GC et al. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70:1149-63.

²⁰ MacFater WS et al. Intravenous lignocaine in colorectal surgery: a systematic review. *ANZ J Surg* 2017;87:879-85.

²¹ Zhao JB et al. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9771

²² Marret E et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008 ; 95 :1331-8.

²³ Sun Y et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1183-94.

²⁴ Vigneault L et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Can Anesth* 2011;58:22-37.

²⁵ Kranke P et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;Issue 7:CD009642.

²⁶ Khan JS et al. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous Lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016;28:95- 104.

07.1 Efficacité

Etude	Objectif Méthode	Effectif Groupe de traitement Population incluse	Résultats sur les critères d'évaluation
<p>Weibel et al. 2018</p>	<p>Objectif : Evaluer les effets de la lidocaïne intraveineuse en péri-opératoire sur la douleur post-opératoire et la récupération gastro-intestinale après diverses procédures chirurgicales.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse d'ECR publiés jusqu'en janvier 2017 comparant la lidocaïne intraveineuse par rapport à un placebo, à l'absence de traitement ou à l'analgésie péridurale thoracique.</p> <p>Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon le type de chirurgie. Seuls les résultats relatifs aux chirurgies abdominales (indication de l'AMM) seront décrits.</p>	<p>N=68 ECR (4 525 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22 ECR dans la chirurgie abdominale ouverte²⁷ - 20 ECR dans la chirurgie abdominale laparoscopique - 26 ECR dans d'autres procédures chirurgicales. <p>Groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lidocaïne : perfusion intraveineuse continue débutée en peropératoire (avec ou sans bolus IV) avant l'incision et poursuivie au moins jusqu'à la fin de la chirurgie. - Groupe contrôle : placebo / absence de traitement supplémentaire - Analgésie péridurale thoracique <p>66/68 ECR étaient versus placebo/absence de traitement et 2/68 versus l'analgésie péridurale thoracique (toutes en chirurgie abdominale).</p> <p>Le schéma d'administration de la lidocaïne variait entre les études sur la présence ou non de bolus, la dose de perfusion (1 mg/kg/h à 5 mg/kg/h) et la durée de la perfusion (arrêt après l'opération ou jusqu'à plusieurs jours après).</p> <p>Population étudiée : Patients âgés > 18 ans subissant tout type d'intervention chirurgicale programmée ou urgente, seulement si l'intervention nécessitait une anesthésie générale.</p>	<p>Comparaisons versus groupe contrôle : des analyses en sous-groupes ont été réalisées uniquement si l'hétérogénéité des études était $\geq 30\%$ dans l'analyse principale.</p> <p>Parmi les critères principaux : Score de douleur post-opératoire au repos (mesuré selon l'échelle EVA)²⁸ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 4 heures : Une diminution du score de douleur a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle dans les différents types de chirurgie abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (10 ECR ; n=518) : DMS = -0,78 ([-1,34 ; -0,21] ; I²=89%) • <i>Chirurgie ouverte</i> (8 ECR ; n=448) : DMS = -0,54 ([-0,82 ; -0,26] ; I²=51%). Aucun ECR n'a comparé le score de douleur à un temps précoce entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique. - Après 24 heures : Aucune analyse en sous-groupe selon le type de chirurgie n'a été réalisée versus groupe contrôle. <i>Résultats dans l'analyse principale</i> (33 ECR ; n=1847) : une réduction du score de douleur a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DMS=-0,14 ; [-0,25 ; -0,04], I² =20%). Cette différence observée correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,10 cm et 0,48 cm sur une EVA de 0 à 10 cm. Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique sur le score de douleur à 24 heures (2 ECR ; n=102 ; DM=1,51 ; NS ; I² = 85%) - Après 48 heures : Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et le groupe contrôle dans les différents types de chirurgie abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (7 ECR ; n=335) : DMS=-0,30 (NS ; I²=74%). • <i>Chirurgie ouverte</i> (7 ECR ; n=419) : DMS=0,03 (NS ; I²=0%) Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique sur le score de douleur à 48 heures (2 ECR ; n=102 ; DM=0,98 ; NS ; I² = 88%) <p>Iléus post-opératoire :</p>

²⁷ Types de chirurgie abdominale ouverte : hystérectomie abdominale, cholécystectomie, chirurgie colorectale, accouchement par césarienne, interventions abdominales ouvertes majeures mixtes, prostatectomie radicale rétro-pubienne.

²⁸ Les études incluses dans cette analyse ont utilisé différentes échelles pour mesurer la douleur post-opératoire : échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, EVA de 0 à 10 cm ou échelle numérique d'évaluation (NRS) de 1 à 10. Les résultats des scores de la douleur des échelles NRS et EVA de 0 à 100 mm ont été convertis à l'échelle EVA de 0 à 10 cm.

Etude	Objectif Méthode	Effectif Groupe de traitement Population incluse	Résultats sur les critères d'évaluation
			<p>Aucune analyse en sous-groupe selon le type de chirurgie n'a été réalisée versus groupe contrôle. <i>Résultats de l'analyse principale</i> (4 ECR ; n=273) : une réduction du risque d'iléus a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (RR= 0,37 ; [0,15 ; 0,87] I²=0%).</p> <p>Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique sur l'incidence d'un iléus post-opératoire (1 ECR ; n=60 ; 1/30 dans le groupe lidocaïne versus 2/30 dans le groupe analgésie péridurale thoracique ; NS)</p> <p>Délai de survenue des premiers mouvements intestinaux/défécation : En comparaison au groupe contrôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (5 ECR) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DM = -6,23 heures ; NS ; I²=85%). • <i>Chirurgie ouverte</i> (6 ECR) : une réduction du délai a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DM = -7,09 heures ; [-10,33 ; -3,86] ; I²=0%). <p>Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique (2 ECR ; n=102 ; DM=-1,66 ; NS ; I² = 0%).</p> <p>Délai de survenue de la première flatulence : En comparaison au groupe contrôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (5 ECR) : une réduction du délai a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DM = -3,07 heures ; [-8,28 ; -2,15] ; I²=78%). • <i>Chirurgie ouverte</i> (6 ECR) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DM = -4,49 heures ; NS ; I²=6%). <p>Aucune analyse n'a été effectuée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique.</p> <p><u>Parmi les critères secondaires :</u> Durée de séjour hospitalier : En comparaison au groupe contrôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (12 ECR) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DM = -0,15 jour ; NS ; I²=77%). • <i>Chirurgie ouverte</i> (6 ECR) : une réduction de la durée a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DM = -0,59 jour ; [-0,99 ; -0,18] ; I²=27%). <p>Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique (2 ECR ; n=102 ; DM=-0,02 ; NS ; I² = 0%).</p> <p>Consommation d'opiacés postopératoire (en morphine équivalent) : Une réduction de la consommation a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle dans les différents types de chirurgie abdominale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chirurgie laparoscopique</i> (16 ECR) : DM = -4,85 mg ([-7,46 ; -2,23] ; I²=77%) • <i>Chirurgie ouverte</i> (11 ECR) : DM= -3,56 mg ([-6,76 ; -0,35] ; I²=40%) <p>Aucune analyse n'a été effectuée entre la lidocaïne et l'analgésie péridurale thoracique.</p>

Etude	Objectif Méthode	Effectif Groupe de traitement Population incluse	Résultats sur les critères d'évaluation
Cooke et al. 2019	<p><u>Objectif</u> :</p> <p>Evaluer l'effet de la lidocaïne intraveineuse périopératoire sur le retour de la fonction gastrointestinale après une chirurgie colorectale.</p> <p><u>Méthode</u> :</p> <p>Revue systématique et méta-analyse d'ECR publiés jusqu'en juillet 2018 comparant la lidocaïne intraveineuse à un placebo.</p>	<p>N=9 ECR (405 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 ECR dans la chirurgie abdominale ouverte - 4 ECR dans la chirurgie abdominale laparoscopique <p><u>Groupes de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lidocaïne : perfusion intraveineuse continue périopératoire (avec ou sans bolus) - Placebo : perfusion saline à 0,9%. <p>Les traitements d'étude ont été administrés dans le cadre d'un régime analgésique multimodal.</p> <p>Le schéma d'administration de la lidocaïne variait entre les études sur la présence ou non d'un bolus, la dose du bolus ou de la perfusion (1 ou mg/min ou 2 mg/kg/h) et la durée de la perfusion (arrêt après l'opération ou jusqu'à 5 jours après la chirurgie).</p> <p><u>Population étudiée</u> :</p> <p>Patients > 16 ans devant subir une chirurgie colorectale ouverte ou laparoscopique par résection avec anesthésie générale.</p>	<p><u>Critère principal</u> :</p> <p>Délai avant la première selle (7 ECR ; n=325) : une réduction du délai a été suggérée sous lidocaïne versus placebo : DMP= -9,54 heures ([-18,72 ; -0,36] ; p=0,04).</p> <p><u>Parmi les critères secondaires</u> :</p> <p>Délai avant la première flatulence (8 ECR ; n=345) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP= - 3,42 heures ; NS)</p> <p>Iléus postopératoire (5 ECR ; n=256) : une réduction du risque d'iléus postopératoire a été suggérée sous lidocaïne versus placebo (OR=0,32 ; [0,15 ; 0,71]).</p> <p>Score de douleur post-opératoire au repos à 24 heures (7 ECR ; n=280) : une réduction de la douleur a été suggérée sous lidocaïne versus placebo (DMP =- 0,72 ; [- 1,31 ; - 0,13]).</p> <p>Consommation totale d'opioïdes (7 ECR ; n=305) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP =- 5,82 mg ; NS).</p> <p>Durée de séjour hospitalier (7 ECR ; n=347) : une réduction de la durée d'hospitalisation a été suggérée sous lidocaïne versus placebo (DMP =- 17,84 heures ; [- 32,95 ; - 2,74]).</p>
Li et al. 2018	<p><u>Objectif</u> :</p> <p>Evaluer l'effet de la lidocaïne intraveineuse dans le traitement de la douleur post-opératoire aigue après une cholécystectomie laparoscopique.</p> <p><u>Méthode</u> :</p> <p>Revue systématique et méta-analyse d'ECR publiés jusqu'en novembre 2017 comparant la lidocaïne à un placebo.</p>	<p>N=6 ECR (354 patients)</p> <p><u>Groupes de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lidocaïne (n=178) : perfusion intraveineuse - Placebo (n=176) : solution saline normale <p>Le schéma d'administration de la lidocaïne variait selon les études sur la présence ou non d'un bolus, la dose du bolus (1,5 ou 2,0 mg/kg) et la dose de la perfusion (2,0 ou 3,0 mg/kg/h).</p> <p><u>Population étudiée</u> :</p> <p>Patients ayant un diagnostic de cholélithiase symptomatique et de cholécystite aiguë devant subir une cholécystectomie laparoscopique.</p>	<p><u>Critères principaux</u> :</p> <p>Score de douleur post-opératoire (mesurée par l'échelle EVA) : une réduction de la douleur post-opératoire a été suggérée aux différents temps de suivi sous lidocaïne versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 12 heures : DMP=-0,495 ([-0,890 ; -0,101] ; I²=0%) - à 24 heures : DMP= -0,503 ([-0,909 ; -0,097] ; I²=44,9%) - à 48 heures : DMP= -0,391 ([-0,675 ; -0,108] ; I²=0%) <p>Consommation en opiacés : une réduction de la consommation a été suggérée aux différents temps de suivi sous lidocaïne versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 12 heures : DMP= -3,108 ([-5,297 ; -0,918] ; I²=0%) - à 24 heures : DMP=- 3,587 ([-6,291 ; -0,884] ; I²=0%) - à 48 heures : DMP= -3,006 ([-4,766 ; -1,246] ; I²=0%) <p><u>Parmi les critères secondaires</u> :</p> <p>Durée de séjour hospitalier : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP = 0,025 ; NS)</p> <p>Iléus post-opératoire : une réduction du risque d'iléus a été suggérée sous lidocaïne versus placebo : différence de risque =-0,069 ([-0,128 ; -0,011] ; I²=0%)</p>

Etude	Objectif Méthode	Effectif Groupe de traitement Population incluse	Résultats sur les critères d'évaluation
Ventham et al. 2015	<p><u>Objectif</u> :</p> <p>Evaluer l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse sur la gestion de la douleur post-opératoire après une chirurgie abdominale laparoscopique.</p> <p><u>Méthode</u> :</p> <p>Méta-analyse d'ECR publiés jusqu'en juin 2014 comparant la lidocaïne par rapport à un placebo/traitement standard.</p>	<p>N=14 ECR (742 patients)</p> <p><u>Groupes de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lidocaïne : perfusion intraveineuse en périopératoire - Groupe contrôle : placebo ou traitement standard <p>Le schéma d'administration de la lidocaïne variait selon les études sur la présence ou non d'un bolus, la dose du bolus (1,0 à 2,0 mg/kg), la dose de la perfusion (1,0 à 3,0 mg/kg/h) et le moment de l'arrêt de la perfusion (à la fin de l'opération ou après l'opération).</p> <p><u>Population étudiée</u> :</p> <p>Patients âgés > 16 ans devant subir une chirurgie abdominale laparoscopique sous anesthésie générale.</p>	<p><u>Critère principal</u></p> <p>Consommation d'opiacés post-opératoire à 24 heures en mg d'équivalent morphine (6 ECR ; n=355) : une réduction des besoins en opiacés a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DMP = -7,62 mg ; [-12,37 ; -2,86] ; p=0,002 ; I²= 78,7%)</p> <p><u>Parmi les critères secondaires</u> :</p> <p>Consommation totale d'opiacés post-opératoire (8 ECR ; n=430) : une réduction de la consommation totale d'opiacés a été suggérée sous lidocaïne versus groupe contrôle (DMP= -5,93 mg ; [-11,07 ; -0,79] ; I²=87%)</p> <p>Score de douleur post-opératoire au repos (mesuré par l'échelle NRS²⁹) : une réduction de la douleur a été suggérée aux différents temps de suivi sous lidocaïne versus groupe contrôle, excepté à 48 heures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 2 heures (8 ECR ; n=430) : DMP = -1,14 ([-1,87 ; -0,41] ; I² = 98%) - à 12 heures (6 ECR ; n=317) : DMP= -1,09 ([-1,67 ; -0,51] ; I² = 97%) - à 24 heures (10 ECR ; n=538) : DMP=-0,42 ([-0,76 ; -0,08] ; I² = 93%) - à 48 heures (7 ECR ; n=349) : DMP= 0,15 (NS ; I²=93%). <p>Score de douleur post-opératoire en mouvement : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements excepté à 12 heures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 2 heures (4 ECR ; n=254) : DMP= -0,81 (NS ; I²= 93,4%) - à 12 heures (3 ECR ; n=190) : DMP= -1,15 ([-1,97 ; -0,32] ; I² = 92,42%) - à 24 heures (6 ECR ; n=343) : DMP= -0,69 (NS ; I²= 89,4%) - 48 heures (3 ECR ; n=154) : DMP=-0,04 (NS ; I²=0%) <p>Durée de séjour hospitalier (9 ECR ; n=453) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP=0,27 heures ; NS ; I²= 98,9%)</p> <p>Délai avant premiers flatulences (8 ECR ; n=437) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP =-2,24 heures ; [-6,17 ; 1,69] ; I² = 89%)</p> <p>Délai avant premier mouvement de l'intestin (7 ECR ; n=360) : aucune différence n'a été suggérée entre les traitements (DMP=-3,06 heures ; NS ; I²= 84,5%)</p>

DM : différence moyenne ; DMS : différence moyenne standardisée ; DMP : différence moyenne pondérée

²⁹ L'échelle NRS a été utilisée pour mesurer la douleur allant de 0 (absence de douleur) à 10 (pire douleur possible). Les résultats des scores de la douleur d'études ayant utilisé d'autres échelles telles que l'EVA ont été convertis à l'échelle NRS.

07.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été rapportée dans les méta-analyses retenues pour l'évaluation de l'efficacité.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 01^{er} avril 2017 au 31 mars 2018. L'exposition à XYLOCARD 20 mg/ml a été estimée à 788 835 patients-année durant cette période. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté et aucune mesure de sécurité n'a été mise en place durant la période couverte par le PSUR.

Les risques importants identifiés dans ce PSUR ont été :

- Hypersensibilité connue à la substance ou à d'autres anesthésiques locaux de type amide ;
- Méthémoglobinémie néonatale ;
- Bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré sans traitement concomitant de stimulateur cardiaque.

7.3.2 Données issues du RCP

Outre les modifications relatives à l'extension d'indication dans l'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte, des modifications du RCP ont été effectués et ont notamment concerné la rubrique « 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi » avec l'ajout d'informations sur :

- la surveillance continue de l'ECG, de la pression artérielle, de l'état neurologique et de la respiration accompagnant l'administration de lidocaïne ;
- le risque de surdosage en cas de co-administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies ;
- la prudence d'utilisation de la lidocaïne en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ou au cours des chirurgies nécessitant un clampage des vaisseaux hépatiques.

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de la spécialité XYLOCARD 20 mg/ml INTRA VEINEUX, solution injectable (chlorhydrate de lidocaïne) dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale a essentiellement reposé sur 4 méta-analyses d'essais cliniques randomisés (ECR) issues d'une revue de la littérature.

La méta-analyse Cochrane de Weibel et al. 2018 a évalué les effets de la lidocaïne intraveineuse en périopératoire en termes d'analgésie post-opératoire et de récupération gastro-intestinale par rapport à un groupe contrôle (placebo / absence de traitement supplémentaire) chez 4 525 patients adultes devant subir diverses procédures chirurgicales. Parmi les 68 ECR inclus, 42 ECR ont évalué la lidocaïne dans les **chirurgies abdominales** (indication de l'AMM).

Les résultats des comparaisons entre la lidocaïne intraveineuse et le groupe contrôle (placebo ou absence de traitement supplémentaire) ont été les suivants :

- Score de douleur post-opératoire au repos :
 - Après 4 heures : une réduction du score de douleur a été suggérée sous lidocaïne intraveineuse dans la chirurgie abdominale laparoscopique (DMS = -0,78 ([-1,34 ; -0,21] ; I²=89%) et la chirurgie abdominale ouverte (DMS = -0,54 ([-0,82 ; -0,26] ; I²=51%).
 - Après 24 heures : une réduction du score de douleur a été suggérée sous lidocaïne intraveineuse (DMS=-0,14 ; [-0,25 ; -0,04], I² =20%). Cette différence observée

correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,10 cm et 0,48 cm sur une EVA de 0 à 10 cm.

- Après 48 heures : aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et le groupe contrôle dans la chirurgie abdominale laparoscopique (DMS=-0,30 (NS ; I²=74%) et la chirurgie abdominale ouverte (DMS=0,03 ; NS ; I²=0%).
- Incidence de l'iléus post-opératoire : une réduction du risque d'iléus a été suggérée sous lidocaïne (RR= 0,37 ; [0,15 ; 0,87] I²=0%).
- Délai de survenue des premiers mouvements intestinaux/défécation : une amélioration du délai a été suggérée sous lidocaïne dans la chirurgie abdominale ouverte (DM = -7,09 heures ; [-10,33 ; -3,86] ; I²=0%), mais aucune différence n'a été suggérée dans la chirurgie laparoscopique (DM = -6,23 heures ; NS ; I²=85%).
- Délai de survenue des premières flatulences : une amélioration du délai a été suggérée sous lidocaïne dans la chirurgie abdominale laparoscopique (DM = -3,07 heures ; [-8,28 ; -2,15] ; I²=78%), mais aucune différence n'a été suggérée dans la chirurgie ouverte (DM = -4,49 heures ; NS ; I²=6%).
- Durée du séjour hospitalier : une diminution de la durée du séjour hospitalier a été suggérée sous lidocaïne dans la chirurgie abdominale ouverte (6 ECR ; DM = -0,59 jour ; [-0,99 ; -0,18] ; I²=27%), mais aucune différence n'a été suggérée dans la chirurgie laparoscopique (DM = -0,15 jour ; NS ; I²=77%).
- Consommation d'opiacés postopératoire : une réduction de la consommation a été suggérée sous lidocaïne dans la chirurgie abdominale laparoscopique (DM = -4,85 mg ([-7,46 ; -2,23] ; I²=77%) et dans la chirurgie abdominale ouverte (DM= -3,56 mg ([-6,76 ; -0,35] ; I²=40%).

La méta-analyse de Cooke et al. 2019 a évalué l'effet de la lidocaïne intraveineuse périopératoire sur le retour de la fonction gastrointestinale par rapport à un placebo chez 405 patients devant subir une **résection colorectale (ouverte ou laparoscopique)**. Cette étude a suggéré en comparaison au placebo à une amélioration de :

- la récupération de la fonction gastro-intestinale en termes de délai avant la survenue de la première selle (DMP= -9,54 heures ([-18,72 ; -0,36]) et d'incidence de l'iléus post-opératoire (OR=0,32 ; [0,15 ; 0,71]) ;
- la douleur post-opératoire à 24 heures (DMP =- 0,72 ; [- 1,31 ; - 0,13]) ;
- la durée de séjour hospitalier en comparaison à un placebo (DMP =- 17,84 heures ; [- 32,95 ; - 2,74]).

Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et le placebo sur le délai de survenue de la première flatulence (DMP= - 3,42 heures ; NS) et la consommation totale d'opioïdes (DMP =- 5,82 mg ; NS).

La méta-analyse de Li et al. 2018 a évalué l'effet de la lidocaïne intraveineuse sur la gestion de la douleur post-opératoire aiguë chez 354 patients devant subir une **cholécystectomie laparoscopique**. Cette étude a suggéré en comparaison au placebo à une réduction :

- du score de douleur post-opératoire à 12 heures (DMP=-0,495 ; [-0,890 ; -0,101] ; I²=0%), à 24 heures (DMP= -0,503 ; [-0,909 ; -0,097] ; I²=44,9%) et à 48 heures (DMP= -0,391 ; [-0,675 ; -0,108] ; I²=0%) ;
- de la consommation d'opioïde à 12 heures (DMP= -3,108 ; [-5,297 ; -0,918] ; I²=0%), à 24 heures (DMP=- 3,587 ; [-6,291 ; -0,884] ; I²=0%) et à 48 heures (DMP= -3,006 ; [-4,766 ; -1,246] ; I²=0%) ;
- de la survenue d'un iléus post-opératoire (différence de risque =-0,069 ([-0,128 ; -0,011] ; I²=0%).

Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et le placebo sur la durée de séjour hospitalier (DMP = 0,025 ; NS).

La méta-analyse de Ventham et al. 2015 a évalué l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse sur la gestion de la douleur post-opératoire par rapport au groupe contrôle (placebo / absence de traitement) chez 742 patients devant subir une **chirurgie abdominale laparoscopique**. Cette étude a suggéré en comparaison au groupe contrôle une réduction de :

- la consommation d'opioïdes post-opératoire à 24 heures (DMP = -7,62 mg ; [-12,37 ; -2,86] ; p=0,002 ; I²= 78,7%) et totale (DMP= -5,93 mg ; [-11,07 ; -0,79] ; I²=87%) ;

- la douleur post-opératoire au repos à 2 heures (DMP = -1,14 ; [-1,87 ; -0,41] ; I² = 98%), à 12 heures (DMP= -1,09 ; [-1,67 ; -0,51] ; I² = 97%) et à 24 heures (DMP=-0,42 ; [-0,76 ; -0,08] ; I² = 93%). Aucune différence n'a été suggérée après 48 heures (DMP= 0,15 ; NS ; I²=93%).

Aucune différence n'a été suggérée entre la lidocaïne et le groupe contrôle sur la durée de séjour hospitalier (DMP=0,27 heures ; NS ; I²= 98,9%), le délai avant les premières flatulences (DMP= -2,24 heures ; [-6,17 ; 1,69] ; I² = 89%) et le délai avant les premiers mouvements de l'intestin (DMP= -3,06 heures ; NS ; I²= 84,5%).

► Tolérance

Dans le dernier PSUR fourni par le laboratoire aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté et aucune nouvelle mesure de sécurité n'a été mise en place. Les risques importants identifiés dans ce PSUR ont été : hypersensibilité connue à la substance ou à d'autres anesthésiques locaux de type amide ; méthémoglobinémie néonatale ; bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré sans traitement concomitant de stimulateur cardiaque.

La Commission souligne le risque d'effets indésirables avec la lidocaïne intraveineuse, notamment lors de l'administration de bolus.

► Discussion

Les résultats de ces méta-analyses ont suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne intraveineuse par rapport à un placebo/absence de traitement sur les scores de douleur post-opératoire précoce, la consommation post-opératoire d'opioïdes et l'incidence de l'iléus post-opératoire chez des patients subissant une chirurgie abdominale (ouverte ou laparoscopique).

La portée de ces résultats est limitée en raison de faiblesses méthodologiques :

- La plupart des études incluses dans les méta-analyses avaient de faibles effectifs ;
- Une hétérogénéité modérée à élevée a été observée sur la plupart des critères d'évaluation du fait de l'inclusion de diverses procédures chirurgicales avec des schémas d'administration variables de la lidocaïne (présence d'un bolus, dose et durée de la perfusion, traitements d'appoint, etc.) ;
- Les études incluses dans la méta-analyse de Cooke et al. 2019 n'ont pas rapporté de critères validés pour l'évaluation de la fonction gastro-intestinale post-opératoire ;
- Aucun contrôle de la multiplicité des tests n'a été réalisé dans la plupart des méta-analyses.

Compte tenu des données d'efficacité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) sur la morbidité. Faute de données cliniques robustes, l'impact de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, la spécialité XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou envisagée.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des douleurs post-opératoires et de la récupération repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec des techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique post-opératoire.

La prise d'opioïdes (notamment la morphine) peut s'envisager dans le cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques non opioïdes. Les opioïdes

utilisés pour l'analgésie post-opératoire sont associés à de nombreux effets indésirables dose-dépendants, en particulier nausées, vomissements, constipation, hyperalgie, pouvant retarder la réhabilitation post-opératoire et majorer l'iléus post-opératoire. Ils peuvent également entraîner une pharmacodépendance du patient.

L'analgésie péridurale thoracique est considérée comme la référence chez des patients subissant une chirurgie abdominale ouverte pour améliorer la récupération post-opératoire^{9,10}. Néanmoins cette pratique n'est pas dénuée de risque (hypotension post-opératoire, rétention urinaire, ...) et est contre-indiquée dans certaines situations.

Une autre spécialité à base de lidocaïne injectable est à ce jour autorisée dans la prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale : LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

Place de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX dans la stratégie thérapeutique :

XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est un traitement de première intention dans l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).

La Commission souligne le risque d'effets indésirables avec la lidocaïne intraveineuse, notamment lors de l'administration de bolus.

La Commission rappelle que conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), il convient d'arrêter la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse à la fin de l'intervention chirurgicale. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire (en salle de surveillance post interventionnelle, salle de réanimation ou unité de surveillance continue), le patient devra être maintenu sous surveillance électrocardiographique continue, sans dépasser 24 heures post-opératoires.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs post-opératoires sont fréquentes et d'intensité dépendante de l'acte chirurgical et de la sensibilité des patients. L'interruption du transit intestinal post-opératoire en chirurgie abdominale fait partie des principaux facteurs défavorables ralentissant la convalescence et donc susceptible de conduire à une augmentation de la durée d'hospitalisation.

► XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est un traitement à visée préventive des douleurs post-opératoires après une chirurgie abdominale.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la lidocaïne intraveineuse est important dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est un traitement de première intention en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin de réduire la consommation d'opioïdes et de favoriser la reprise du transit intestinal après une chirurgie abdominale.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des douleurs post-opératoires et/ou le ralentissement du transit intestinal après une chirurgie abdominale,
 - de leur incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison :
 - o des données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne intraveineuse par rapport au placebo,
 - o de l'absence de données sur la qualité de vie,
 - de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur l'organisation des soins, et notamment sur la réduction de la durée d'hospitalisation,
- XYLOCARD 20 mg/ml INTRA VEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) n'est pas susceptible 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 XYLOCARD 20 mg/ml INTRA VEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est important dans la nouvelle 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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité périopératoire modérée de la lidocaïne intraveineuse par rapport au placebo/absence de traitement sur les scores de douleur post-opératoire précoces, l'incidence de l'iléus post-opératoire et la consommation post-opératoire d'opioïdes,
 - de la forte hétérogénéité rapportée entre les études, limitant ainsi ces résultats,
- la Commission considère que XYLOCARD 20 mg/ml INTRA VEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie d'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).

09.3 Population cible

La population cible de XYLOCARD 20 mg/ml INTRA VEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne), est définie par les patients recevant de la lidocaïne intraveineuse pour l'analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence n'a été retrouvée. La population cible peut être approchée par les données de population rejointe.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude basée sur les données du PMSI reprenant les actes de chirurgie abdominale telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie³⁰. Au total,

³⁰ Codes CCAM : HMFC004, HMFA007, HHFA016, HHFA025, HHFA008, HHFA002, HHFA001, HHFA006, HHFA009, HHFA010, HHFA011, HHFA014, HHFA017, HHFA018, HHFA020, HHFA023, HHFA024, HHFA026, HFFC018, HFFA002, HFFA003, HFFA005, HFFA006, HFFA008, HFFA009, HFFC001, HFFC002, HFFC004, HFFC017, HFCC003, HFDC002, HHCA002, HHCC007, HGFA003, HGFA004, HGFA005, HGFA007, HJDC001, HJFA002 HJFA004 HJFA011 HJFA017 HJFD005, HLFA003 HLFA004 HLFA005 HLFA006 HLFA007 HLFA009 HLFA010 HLFA011 HLFA012 HLFA017 HLFA018 HLFA019 HLFA020 HLFC002 HLFC003 HLFC004 HLFC027, HNFA004 HNFA005 HNFA007 HNFA008 HNFA012 HNFA013, HPFA003 HPFA004 HPFC001 HPFC002, HPNC001, JJFC006, JJFC010, JJFC003, JJFC004, JJFC008, JJFC009, JJFA001 JJFA003 JJFA004 JJFA005 JJFA007 JJFA008 JJFA010 JJFA050 JJFC001 JJFC002, JKFA001 JKFA004 JKFA013 JKFC001 JKFC002 JKFC003 JKFC004 JKFC005 JKFC006 , JGFC001 JGFA006, JDFE003, JDFA008

le nombre d'actes de chirurgies abdominales laparoscopiques ou ouvertes a été de 1,14 millions en France en 2018.

Ainsi, la population cible de XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) est estimée à environ 1,14 millions de patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres recommandations

La Commission souligne que contrairement à la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT dosée à 10 mg/ml, le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) dans cette indication est de 20 mg/ml.

Seul ce dosage à 20 mg/ml est concerné par cette indication. Le dosage de la spécialité XYLOCARD INTRAVEINEUX (chlorhydrate de lidocaïne) à 50 mg/ml actuellement disponible est uniquement autorisé dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17 juin 2020 Date d'examen et d'adoption : 6 janvier 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX, solution injectable 10 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 34009 374 970 9 1)
Demandeur	ASPEN FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20 juin 1986 Date de l'extension d'indication en analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale : 13 mars 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique
Code ATC	C01BB01 Lidocaïne

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