HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

CHIROCAINE 0,625 mg/ml, solution pour perfusion
Boîte de 12 poches (polyester) de 200 ml CIP : 566 828-6
Boîte de 24 poches (polyester) de 100 ml CIP : 566 824-0

CHIROCAINE 1,25 mg/ml, solution pour perfusion
Boîte de 12 poches (polyester) de 200 ml CIP : 566 835-2
Boîte de 24 poches (polyester) de 100 ml CIP : 566 831-7

Laboratoires ABBOTT FRANCE

Lévobupivacaï ne

Liste I – Réservé àl'usage hospitalier.

Date de l'A.M.M. : 5 juillet 2005
(procédure européenne de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : inscription Collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévobupivacaï ne

1.2. Originalité

La lévobupivacaï ne[1] est un anesthésique local de type amide et un analgésique de longue durée d'action.

1.3. Indications

Adulte :
Traitement de la douleur :
- perfusion péridurale continue pour le traitement des douleurs post-opératoires ou de l'accouchement.

1.3. Posologie

La lévobupivacaï ne devra être administrée uniquement par, ou sous la responsabilité d'un médecin ayant la formation et l'expérience nécessaires.
CHIROCAÏ NE solution pour perfusion est àutiliser par voie péridurale uniquement.

Dosage à0,625 mg/ml

Type de bloc	Concentration mg/ml	Débit de perfusion par heure ml	mg
Perfusion continue : Traitement des douleurs post-opératoires	0,625	20-30	12,5-18,75
Péridurale lombaire (douleurs de l'accouchement)	0,625	8-20	5-12,5

Dosage à1,25 mg/ml

Type de bloc	Concentration mg/ml	Débit de perfusion par heure ml	mg
Perfusion continue : Traitement des douleurs post-opératoires	1,25	10-15	12,5-18,75
Péridurale lombaire (douleurs de l'accouchement)	1,25	4-10	5-12,5

[1] La lévobupivacaï ne est la forme énantiomère lévogyre (S) de la bupivacaï ne qui se présente sous la forme d'un mélange racémique de formes lévogyre et dextrogyre.

La dose maximale dépend de la taille, du poids et de l'état clinique du patient. 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, cependant la dose cumulée sur une période de 24 h ne doit pas dépasser 400 mg.
Pour l'analgésie obstétricale par perfusion péridurale, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

Enfant : l'efficacité et la tolérance de la lévobupivacaïne pour le traitement de la douleur chez l'enfant n'ont pas été établies.

Populations particulières
Chez les patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë, les doses de lévobupivacaïne 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.

Il n'y a pas de données pertinentes chez le patient insuffisant hépatique (cf. RCP).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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, artéritiques. Dans la préparation à certains gestes thérapeutiques douloureux (kinésithérapie post-opératoire, post-traumatique)

- ropicavaïne (NAROPEINE)
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

En perfusion péridurale continue pour le traitement des douleurs post-opératoires ou de l'accouchement, chez l'adulte, le laboratoire présente les résultats de trois études cliniques comparatives, deux réalisées en post-opératoires et une en obstétrique.

3.1. Efficacité

3.1.1 Dans le traitement de la douleur post-opératoire chez l'adulte (par voie péridurale lombaire)

Dans une étude, la lévobupivacaïne 5 mg/ml a été comparée à la bupivacaïne 5 mg/ml et à la ropivacaïne 5 mg/ml, 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. Par contre, 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.

Dans une autre étude, la lévobupivacaïne 1,25 mg/ml associée au fentanyl 4 µg/ml a été comparée à la lévobupivacaïne seule et au fentanyl seul chez des patients de stade ASA I-III bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure (arthroplastie unilatérale de hanche ou de genou sous anesthésie péridurale) et en vue d'obtenir une analgésie péridurale autocontrôlée (ACP) en post-opératoire (68 patients). Le délai pour la première demande d'analgésie supplémentaire en ACP a été plus long pour le groupe sous levobupicavaïne/fentanyl que pour le groupe sous fentanyl seul ou lévobupivacaïne seul.
Il n' a pas été observé de différence d'incidence de survenue des nausées, du prurit et de l'hypotension entre les patients des trois groupes.

3.1.2 Dans le traitement de la douleur chez la femme au cours de l'accouchement (par voie péridurale lombaire)

Dans une étude, l'efficacité analgésique au cours de la 1ère phase du travail obstétrical de 20 ml de lévobupivacaïne 0,625 mg/ml a été comparée à celles de 20 ml de bupivacaïne 0,625 mg/ml et de 20 ml de ropivacaïne 1 mg/ml chez 129 femmes primipares. Les anesthésiques ont été administrées sous forme de bolus et en association à 10 µg de sufentanil. Les femmes incluses dans cette étude étaient à au moins 36 semaines de gestation avec un début de travail spontané et une dilatation du col de moins de 5 cm.

L'évaluation de l'efficacité a porté notamment sur les paramètres suivants :

- score de Bromage (bloc moteur)
- score sur une échelle EVA (douleur)
- adéquation de la fonction moteur pour la marche
- délai entre injection et première contraction indolore
- temps entre la 1ère contraction indolore et la demande d'analgésie supplémentaire.

L'évaluation a concerné 99 patientes. Il n'a pas été observé de différence entre les trois bras de l'étude pour le délai d'analgésie, le nombre de patients pouvant marcher sans aide et le score de Bromage (bloc moteur). La durée d'analgésie a été plus longue sous lévobupivacaïne (114 minutes) et sous rovipavaïne (119 minutes) que sous bupivacaïne (89 minutes), $p < 0,01$. L'évolution des scores EVA n'a pas été présentée dans le compte-rendu de l'étude.

Aucun cas d'hypotension maternelle après la mise en place du bloc péridural ou de changement de rythme cardiaque fœtal n'a été observé.

3.2. Effets indésirables

Le profil de tolérance de la lévobupivacaïne est comparable 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.

Note. Une étude clinique (non présentée dans cet avis) a comparé le profil de tolérance de 3 dosages de lévobupivacaïne administrés en perfusion péridurale.

3.3. Conclusion

Chez l'adulte, les études cliniques disponibles ont établi l'efficacité de la lévobupivacaïne dans le cadre de l'analgésie post-opératoire (2 études) ou d'une utilisation en obstétrique (1 étude). Dans ces trois études, la lévobupivacaine ne s'est pas révélée plus efficace que la bupivacaïne ou la ropivacaïne.

La tolérance de la lévobupivacaïne 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

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

Intérêt en termes de santé publique
Le fardeau représenté par la prise en charge de la douleur chez l'adulte (post-opératoire, lors de l'accouchement..) 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).
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 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 les spécialités CHIROCAINE 0,625 mg/ml et 1,25 mg/ml en solution pour perfusion.

Conclusion : le service médical rendu par CHIROCAINE 0,625 mg/ml et 1,25 mg/ml en solution pour perfusion est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La lévobupivacaï ne n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez l'adulte par rapport à la bupivacaï ne et par rapport à la ropivacaï ne pour le traitement des douleurs post-opératoires ou de l'accouchement chez l'adulte. Les présentations en poches de CHIROCAINE 0,625 mg/ml et 1,25 mg/ml viennent en complément des autres présentations de CHIROCAINE disponibles en ampoules.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour la prise en charge de la douleur[2] post-opératoire chez l'adulte, 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.
La lévobupivacaï ne représente une alternative à la bupivacaï ne ou à la ropivacaï ne chez l'adulte.

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

4.4. Population cible

La population cible de la lévobupivacaïne (CHIROCAINE) est celle des patients adultes devant bénéficier d'une analgésie 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).

Les interventions concernées par l'analgésie locale ou locorégionale sont essentiellement orthopédiques 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),
- 604 200 accouchements par voie basse dont plus de 65% bénéficient d'une analgésie péridurale.
- 100 000 analgésies post-opératoires après chirurgie abdominale (données laboratoire).

Au total, on dénombre donc annuellement entre 1 et 2 millions d'actes d'anesthésies locales ou régionales au cours desquels la lévobupivacaïne en poche (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 et 2 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 dans les indications et à la posologie de l'AMM.