



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2019

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

## **1. LIDOCAÏNE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR – Extension d'indication**

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons un expert au téléphone.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent assister à l'examen.

*(Le Professeur Bonnet est joint au téléphone.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci de nous avoir rejoints. Christian Thuillez, président de la Commission de la Transparence. Je cède la parole au chef de projet.

**[REDACTED], pour la HAS.**- La Commission voit la demande d'inscription de la spécialité LIDOCAÏNE AGUETTANT 10mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans deux extensions d'indication suivantes spécifiques à une administration par voie intraveineuse. La première indication est chez l'adulte et chez l'enfant de plus d'un an en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse. La seconde indication est uniquement chez l'adulte par voie intraveineuse en prévention des douleurs post-opératoires et/ou afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

Pour rappel, les spécialités LIDOCAÏNE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR existent sous trois dosages : 5, 10 et 20 mg/ml. Ces spécialités disposent d'une AMM nationale depuis 1995 en anesthésie locorégionale. Le service médical rendu actuel de ces spécialités dans l'indication en anesthésie locorégionale est important.

Ces extensions d'indication spécifiques à une administration par voie IV que vous voyez aujourd'hui font suite à une sollicitation de l'ANSM suite à des notifications d'usage hors AMM enregistrées en pharmacovigilance. Le libellé de ces extensions d'indications a été notamment formulé sur la base de données cliniques bibliographiques et appuyé par les recommandations de la SFAR. L'ANSM a par ailleurs restreint ces indications par voie IV uniquement au dosage à 10 mg/ml [REDACTED].

Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons sollicité le Professeur Bonnet comme expert externe.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci. Vous avez la parole.

**M. le P<sup>r</sup> BONNET.**- Je fais un commentaire sur les deux indications. La première consiste à administrer un bolus intraveineux de lidocaïne peu de temps avant l'administration du propofol. Le propofol est le produit utilisé dans 99,9 % des cas d'induction d'anesthésie générale. Ce produit est assez douloureux à l'injection à tel point que le fabricant a imaginé l'intégrer dans une émulsion lipidique pour réduire l'agressivité vis-à-vis des veines.

Néanmoins, quand on injecte directement le propofol en bolus intraveineux comme pour une anesthésie banale, un nombre important de patients, entre 30 et 40 %, vont avoir une réaction douloureuse, qui est très désagréable, avant de s'endormir. De ce fait, aujourd'hui, en routine, les médecins anesthésistes font précéder cette injection de propofol d'une injection d'un bolus de lidocaïne.

Dans la littérature, il y a des études documentées montrant l'efficacité de cette injection de la lidocaïne. Les recommandations de la Société européenne d'anesthésie et de la société française vont aussi dans ce sens.

De ce fait, il y a une pratique qui est une bonne pratique clinique et qui soulève peu de problèmes. Les doses des bolus sont de l'ordre de 1 mg/kg et posent peu de problèmes notamment de toxicité. Voilà pour la première indication.

La deuxième, c'est celle d'une perfusion de lidocaïne, éventuellement précédée d'un bolus, sur un certain nombre d'heures et par voie intraveineuse chez les patients ayant une chirurgie moyenne ou lourde. Ceci s'inscrit avec l'idée de réduire la consommation en opiacés et les effets secondaires qui l'accompagnent, notamment les effets digestifs des opiacés (nausée, vomissement, ralentissement du transit).

Cette pratique existe depuis une quinzaine d'années. Elle a été développée avec un projet de recherche clinique d'abord académique et non pas émanant d'un industriel. Cette pratique s'est inscrite de façon plus générale dans le cadre d'une approche, d'une part, du traitement de la douleur péri-opératoire et aussi de la prise en charge des patients.

Je m'explique. Aujourd'hui, nous considérons que la prise en charge post-opératoire est importante, mais qu'elle s'inscrit dans un cadre global qui est celui de la réhabilitation améliorée après chirurgie. La philosophie, c'est que de faire en sorte que les patients restituent rapidement leur fonctionnalité en utilisant des soins de support, en les faisant manger très vite, en les faisant marcher très vite, en essayant de faire d'écourter leur séjour hospitalier et en étant moins agressif sur le plan chirurgical, etc.

Dans ce contexte, les stratégies analgésiques sont multimodales. Il n'y a pas un produit pour la douleur, mais on associe un certain nombre de produits. Actuellement, il y a une tendance lourde à réduire les opiacés, car ils ont des effets secondaires que j'ai mentionnés (digestifs), et il y a la préoccupation de nature de santé publique, surtout vraie aux États-Unis, qui est la reconduction de la prescription d'opiacés avec des effets de dépendance. C'est un autre problème, mais c'est quand même dans l'air du temps.

Dans ce contexte, beaucoup d'études ont été consacrées à la lidocaïne intraveineuse, avec des résultats non pas contradictoires mais qui n'ont pas toujours montré un effet bénéfique. Néanmoins, un certain nombre d'études montrent une épargne en opiacés et en conséquence des effets digestifs que j'ai mentionnés. Par ailleurs, se développe une pratique « opioïd free anesthesia » qui intègre la lidocaïne avec d'autres agents non-opiacés, pratique en développement, qui mérite d'être validée. Elle ne l'est pas aujourd'hui.

Dans ce contexte, et parce qu'il y a quand même des études documentées montrant ces effets d'épargne en opiacés et du fait de la quantité épargnée, de réduction des effets secondaires,

c'est intéressant de pouvoir disposer de la lidocaïne par voie intraveineuse et de le faire dans un contexte réglementaire.

En revanche, il n'échappe à personne que la lidocaïne intraveineuse est un anesthésique local, que les anesthésiques locaux ont une marge toxique assez étroite. Certains sont plus dangereux, mais la lidocaïne au premier apport peut déclencher des convulsions. Faire une perfusion de lidocaïne par voie intraveineuse, sachant que dans le contexte péri-opératoire, c'est un produit qui est utilisé en anesthésie locorégionale, donc en péridurale par exemple ou en péri-nerveux. Il faut donc être extrêmement vigilant sur les voies d'administration et aussi sur la surveillance de la prescription. C'est pourquoi il me semblait important de mentionner que la prescription devait être conduite dans un contexte où il y avait un monitoring adéquat. Donc, en pratique, cela veut dire dans le contexte du bloc opératoire, c'est-à-dire l'anesthésie proprement dite et la salle de réveil post-anesthésique (salle de surveillance post-interventionnelle). Au-delà, amener une perfusion de lidocaïne, dans les étages de chirurgie par exemple, est toujours possible, mais cela induit un certain risque et cela ne paraît pas raisonnable, non pas pour les effets, mais parce qu'il y a un risque d'erreur humaine qui peut poser problème. Donc, l'idée, c'est de restreindre la durée de la perfusion, d'autant plus qu'il n'est pas démontré qu'une perfusion de 24 heures fasse mieux qu'une perfusion de quelques heures limitée au temps opératoire ou à l'heure immédiate postopératoire.

Pour cette deuxième indication, oui, c'est intéressant ; oui, c'est pratiqué ; oui, les résultats s'inscrivent dans le sens d'une prise en charge globale des patients de chirurgie, notamment digestive, actuellement. Par contre, il faut encadrer la prescription et donc la limiter dans sa durée.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup pour ces éléments, votre vécu, les points concernant la prescription.

**[REDACTED], pour la HAS**- Pour apporter une précision par rapport à ce que vient de dire le Professeur Bonnet sur les modalités d'administration. Le RCP précise bien dans le cadre d'administration par perfusion pour prévention des douleurs post-opératoires : il convient d'arrêter la perfusion à la fin de l'intervention chirurgicale et toutefois, si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire, le patient devra être monitoré en salle de surveillance post-interventionnelle. Il précise que l'usage de la seringue électrique est recommandé pour la perfusion continue. C'est mentionné.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord. Pour le niveau de preuve, les résultats soumis paraissent satisfaisants pour étayer ce type d'utilisation de la lidocaïne par voie intraveineuse ?

**M. le Pr BONNET.**- Si c'est à moi que la question s'adresse, la réponse est oui. Par exemple, plusieurs méta-analyses ont été faites. La première a été très favorable. Avec d'autres études publiées, elle a été un peu discutée, mais nous pouvons considérer qu'il y a suffisamment d'études positives contrôlées randomisées en double aveugle pour considérer que c'était un résultat.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci. Y a-t-il des questions ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Bonjour. La lidocaïne fait partie des médicaments antiarythmiques. A-t-on une bonne idée de la sécurité cardiovasculaire de ce médicament dans ces conditions d'utilisation ou est-ce que cela reste à documenter ?

**M. le P<sup>r</sup> BONNET.-** Non, comme je l'ai mentionné, il peut y avoir des problèmes cardiovasculaires, qui sont plutôt avec des anesthésiques locaux de type liposoluble avec lesquels, en cas d'intoxication, il y a un risque de trouble du rythme ventriculaire et d'arrêt cardiaque. Les intoxications avec la lidocaïne sont plutôt des manifestations neurologiques en première intention. Avec des doses massives, cela peut être aussi des effets cardiovasculaires.

Dans la pratique clinique, lors d'une injection intramusculaire lors d'une pratique d'anesthésie locorégionale, on observe plutôt des convulsions. Concernant la perfusion intraveineuse aux doses préconisées (avec des bolus de 1 à 2 mg/kg suivis d'une perfusion de 1 à 2 mg/kg/h), il n'y a pas de risque de toxicité, notamment de toxicité cardiaque.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Avez-vous d'autres questions ?

*(Réponse négative)*

Nous vous remercions beaucoup pour votre intervention. Nous allons délibérer entre nous. Au revoir.

**M. le P<sup>r</sup> BONNET.-** Au revoir.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Avez-vous d'autres questions sur l'utilisation de la lidocaïne dans ces deux indications ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Est-ce que, dans le libellé, il y a une mention sur la durée ? Si je comprends bien le dossier, l'effet est significatif dans les quatre premières heures ; un peu moins jusqu'à 24 heures ; et au-delà de 24 heures, il n'y a pas de différence. Y a-t-il une limitation de durée dans le libellé ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** À ma connaissance...

**[REDACTED] pour la HAS.-** Il n'y a pas de limitation de durée dans le libellé d'indication AMM. Dans les posologies concernant l'indication (je vous l'ai mentionné), nous administrons un bolus de 1 à 2 mg/kg, suivi d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h pendant toute la durée de l'intervention. Il n'est pas nécessaire de prolonger l'administration à la suite de l'intervention. Si nécessaire, il faut monitorer le patient.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Je n'ai pas de question, mais je me pose des questions. Est-ce que cela vaut vraiment la peine pour une douleur qui dure entre 30 et 60 secondes chez les deux tiers des patients de prendre un risque de convulsion, peut-être pas avec les bolus, mais tout est possible ? Malgré tout, dans les études, il y a un arrêt cardiaque dont on ne sait pas s'il a été suivi de décès ou s'il a été rattrapé. C'est pour la première indication sur le propofol. Il me semble que le propofol en solution huileuse, il provoque moins de douleur.

Pour les douleurs postopératoires, c'est versus placebo alors qu'il y a des antalgiques qui peuvent être utilisés dans cette situation.

Concernant la reprise du transit, la différence entre les deux bras est de huit heures. Est-ce que cela vaut vraiment le coup de prendre un risque, ne serait-ce que minime, pour une diminution de la reprise du transit de huit heures ?

Ce sont les quelques questions que je me pose.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le risque n'est pas inexistant. Il est quand même modeste.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Cela va dans le même sens. Dans la méta-analyse, les réductions de douleur à quatre heures sont très modestes. Comme l'a dit Michel, c'est versus placebo. On n'a pas l'impression d'un bénéfice important et ce produit est à manipuler avec précautions. Cela a été dit par M. Bonnet. Les gens sont bien surveillés, mais je trouve cela un peu disproportionné par rapport au bénéfice.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Pour apporter quelques précisions, par rapport à ce qu'a dit Michel, pour la première indication, dans la prévention des douleurs liées à l'injection de propofol, le RCP de certaines spécialités à base de propofol (PROPOFOL FRESENIUS et PROPOFOL LIPURO) intègre l'utilisation de la lidocaïne intraveineuse en coadministration afin de réduire les douleurs.

Ensuite, d'un point de vue général, dans la prévention des douleurs postopératoires, cette volonté d'établir ces extensions d'indication a fait suite à des signalements de pharmacovigilance. Il y a eu 80 notifications spontanées signifiant l'usage de la lidocaïne par voie IV, alors que c'était principalement dans l'indication de la réduction des douleurs liées au propofol, mais aussi l'indication de réduction des douleurs postopératoires. C'est à la suite de cela que l'ANSM a sollicité la SFAR en s'appuyant sur les recommandations et par rapport à la revue de la littérature. Suite à cela ont été mises en place les extensions d'indication.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Alors qu'ils utilisent déjà hors-AMM.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.-** Je prends ma casquette de patiente ressource. Quand on injecte un produit intraveineux... J'ai subi des interventions : plus de 13 en chirurgie digestive. Quand on injectait le propofol directement, cela fait atrocement mal dans la veine. En prévention, on dit en arrivant à la salle d'intervention, injectez doucement pour ne pas avoir la douleur qui est très intense et les veines qui explosent à l'injection.

Ensuite, je voudrais revenir sur la sédation par les opiacés. Cela retarde le transit qui repart après avec des douleurs très intenses. Si par une manipulation d'injections en salle d'opération ou en salle de réveil, on peut réduire les opiacés qui ont des effets indésirables terribles et atténuer les douleurs de reprise de transit, je pense que pour la qualité de vie des patients, c'est très intéressant.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est important.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Je vous avais renvoyé un document montrant que, chez l'enfant, il y avait des mises en garde sur l'utilisation de propofol, qui n'est maintenant plus utilisé que de façon ponctuelle et non pas à long terme, puisqu'il y avait des problèmes sur les perfusions continues. La revue doit dater de 2019. Je peux la relire, mais il y a quand même un certain nombre de précautions à prendre chez l'enfant. Or, je vois que c'est mis à partir d'un an.

██████████, pour la HAS.- Pour la première indication uniquement, dans la prévention des douleurs avec le propofol. La seconde indication est réservée à l'adulte.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- J'ai essayé de retrouver des références, mais je n'y arrive pas, parce que les références sont incomplètes. J'ai du mal à retrouver.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Quand je regarde tous les résultats sur les méta-analyses, tout va dans le sens de faire sortir les patients le plus vite possible sur leurs deux pattes, entre les premiers gaz (quatre heures plus tôt), les mouvements intestinaux (huit heures)... Moi, j'ai l'impression que c'est une pratique courante et que le rapport bénéfice/risque me semble maîtrisé.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Ce n'est pas anodin : la douleur, les troubles de transit. Cinq heures de gagner sur des troubles du transit, c'est important. C'est douloureux et inconfortable. Avec un retour à domicile plus rapide !

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Pour la douleur, il me semble que dans le DP, on nous indique qu'il n'y a pas de différence avec le propofol en solution lipidique.

██████████, pour la HAS.- Tout à fait, quand on a évalué les formulations PROPOFOL LIPURO, il y avait de nombreuses limites méthodologiques soulevées dans les études comparant les deux formes. On leur a attribué un ASMR V par rapport aux spécialités propofol existantes, montrant qu'il n'y avait pas de gain, notamment par rapport à la tolérance, à la diminution des douleurs.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Dans le DP, l'étude versus lidocaïne montre qu'il n'y a pas de différence entre le propofol standard + lidocaïne versus le propofol en solution lipidique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il a été surtout noté une diminution des doses de propofol.

██████████, pour la HAS.- Oui, tout à fait, dans la méta-analyse chez l'enfant, lidocaïne versus PROPOFOL LIPURO, il y avait une absence de différence. Il n'y avait que deux études ayant inclus 243 enfants.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Ce n'est pas fait chez l'adulte ?

**M<sup>me</sup> REBSTOCK,** pour la HAS.- Non, c'était uniquement chez l'enfant.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Avec une réduction des doses de propofol ?

██████████, pour la HAS.- Non, nous avons une incidence plus faible des douleurs quand nous regardons les douleurs liées à l'injection propofol dans le groupe lidocaïne versus groupe solution saline/placebo. Cela sortait. Mais versus PROPOFOL LIPURO, il y avait une absence de différence suggérée. Cela reposait sur deux études. C'est page 9 du DP.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Versus Propofol, c'est 22 % versus 67 %. C'est quand même un gros différentiel.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- 30 à 60 secondes.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Sans autre question, nous nous intéressons à l'indication chez l'adulte et chez l'enfant de plus d'un an en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse ; chez l'adulte par voie intraveineuse en prévention des douleurs post-opératoires, afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

Il y a deux indications. Nous pouvons peut-être aller vers un vote global, sauf si vous préférez voter séparément ?

*(Réponse négative)*

Nous votons globalement. La demande du laboratoire est un SMR important. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 14 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 3 voix

SMR insuffisant : 1 voix

L'ASMR demandé est un ASMR IV. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité.

Êtes-vous d'accord pour adopter sur table cet avis ?

*(Réponse positive)*

■■■■■, pour la HAS.- Vous avez voté pour l'indication dans sa globalité ?

**M. LE PRÉSIDENT.** - Oui. Merci ■■■■■.

