



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
17 avril 2013

CLOROTEKAL 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 222 958 6 2)

Laboratoire NORDIC PHARMA

DCI	chloroprocaïne
Code ATC (2012)	N01BA04 (anesthésiques locaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes. »

SMR	Le service médical rendu par CLOROTEKAL est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	CLOROTEKAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) par rapport aux autres anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale.
Place dans la stratégie thérapeutique	CLOROTEKAL représente une alternative aux autres anesthésiques locaux chez les patients adultes avant une intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes et pouvant bénéficier d'une anesthésie intrathécale.
Recommandations	La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure décentralisée) : 12 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament réservé à l'usage hospitalier

Classement ATC	2012 N Système nerveux N01 Anesthésiques N01B Anesthésiques locaux N01BA Esters d'acide aminobenzoïque N01BA04 chloroprocaine
----------------	---

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de CLOROTEKAL sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Une AMM européenne a été octroyée à CLOROTEKAL le 12 novembre 2012.

Ce médicament est positionné en alternative aux autres anesthésiques locaux administrés par voie intrathécale : ropivacaïne, bupivacaïne et lévobupivacaïne.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes. »

04 POSOLOGIE

La posologie doit être déterminée individuellement en fonction des caractéristiques spécifiques du patient. Lors de la détermination de la dose, il convient de tenir compte de l'état physique du patient et de l'administration concomitante d'autres médicaments.

La durée d'action est dose-dépendante.

Les doses ci-dessous sont recommandées chez des patients adultes d'une taille et d'un poids moyens (environ 70 kg) pour obtenir un bloc efficace en administration unique. En ce qui concerne l'intensité et la durée d'action d'importantes variations individuelles sont observées. L'expérience de l'anesthésiste ainsi que la connaissance de l'état général du patient sont des éléments essentiels pour la détermination de la dose.

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Posologie chez l'adulte :

Niveau du bloc sensitif requis T10	ml	mg	Durée d'action moyenne (minutes)
	4	40	80
	5	50	100

La dose maximale recommandée est de 50 mg (=5 ml) de chlorhydrate de chloroprocaine.

Populations particulières

Il est conseillé de diminuer la dose chez les patients dont l'état général est altéré.

Par ailleurs, la posologie doit être diminuée en présence de maladies concomitantes (par exemple occlusion vasculaire, artériosclérose, polyneuropathie diabétique).

Population pédiatrique:

CLOROTEKAL ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents.

Mode d'administration

Pour administration intrathécale.

Précautions à prendre avant d'administrer le médicament :

Le matériel, les médicaments et le personnel qualifié pour prendre en charge une situation d'urgence (par exemple pour assurer le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et administrer de l'oxygène), doivent être disponibles immédiatement car, dans de rares cas, des réactions graves, parfois avec issue fatale, ont été décrites après utilisation d'anesthésiques locaux, même en l'absence d'antécédents d'hypersensibilité individuelles chez le patient.

Injecter CLOROTEKAL dans les espaces intervertébraux L2/L3, L3/L4 et L4/L5.

Injecter lentement la totalité de la dose et contrôler très attentivement les fonctions vitales du patient en maintenant un contact verbal continu avec celui-ci.

De manière générale, il convient de tenir compte des points suivants :

1. utiliser la dose la plus faible possible
2. administrer le produit lentement après avoir aspiré une quantité minimale de liquide céphalo-rachidien pour s'assurer du positionnement correct de l'aiguille
3. ne pas ponctionner en cas de signes d'infection ou d'inflammation cutanée
4. l'anesthésie spinale ou anesthésie intrathécale ne doit pas être pratiquée chez des patients traités par anticoagulants ou présentant un trouble de la coagulation congénitale ou acquis.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les indications de la rachianesthésie (injection intrathécale d'anesthésiques locaux) sont les chirurgies viscérales sous-ombilicales et les chirurgies orthopédiques et vasculaires des membres inférieurs, réalisées dans un temps compatible avec la durée de la rachianesthésie. Les anesthésiques locaux bloquent la conduction nerveuse au niveau médullaire.

Seuls les anesthésiques locaux ayant une AMM pour la rachianesthésie doivent être injectés en pratique clinique. Ces anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale sont la bupivacaïne, la ropivacaïne, et la lévobupivacaïne. Ce sont les trois seuls anesthésiques locaux qui bénéficient d'une AMM pour une injection intrathécale. Il s'agit dans les trois cas d'anesthésiques de longue durée d'action.

La chloroprocaine a une courte durée d'action.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les médicaments comparables sont 3 anesthésiques locaux, agréés aux collectivités. Leur service médical rendu est important.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	ASMR (Libellé)
Bupivacaïne (Bupivacaïne Aguettant, B Braun et Mylan) <i>Laboratoires Aguettant, B Braun et Mylan</i>	Non disponible	Non disponible
Chirocaïne (Lévobupivacaïne) <i>Laboratoire Abbott</i>	8 décembre 2004	La lévobupivacaïne n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans ses différentes indications chez l'adulte et chez l'enfant, par rapport à la bupivacaïne et par rapport à la ropivacaïne.
Naropeine (Ropivacaïne) <i>Laboratoire AstraZeneca</i>	8 juin 2005	NAROPEINE 5 mg/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de bupivacaïne et lévobupivacaïne ayant les mêmes indications.*

* seul dosage indiqué pour la voie intrathécale.

La bupivacaïne est indiquée en anesthésie rachidienne avant interventions chirurgicales relevant de ce type d'anesthésie : chirurgie des membres inférieurs, chirurgie urologique par voie endoscopique ou par voie abdominale, chirurgie gynécologique, interventions césariennes, chirurgie abdominale sous-ombilicale.

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

- Anesthésie chirurgicale :
- Majeure : péridurale (y compris césarienne), intrathécale, bloc nerveux périphérique.
- Mineure : infiltration locale, bloc péribulbaire en chirurgie ophtalmique.
- Traitement de la douleur : perfusion péridurale continue ou administration par bolus unique ou répété pour le traitement de la douleur (en particulier douleurs postopératoires ou de l'accouchement).
- Chez l'enfant : pour l'analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/ilio-hypogastrique).

La ropivacaïne est indiquée en anesthésie rachidienne (intrathécale) avant intervention chirurgicale.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase II et d'une étude de phase III, évaluant la chloroprocaine versus bupivacaine (étude pivot du dossier d'AMM) ainsi que la publication d'une étude comparant également ces deux produits.

L'étude de phase II consiste en une recherche de dose et ses données ne permettent pas d'apprécier une éventuelle quantité d'effet de la chloroprocaine par rapport au placebo ou à un comparateur actif. Cette étude ne sera donc pas présentée.

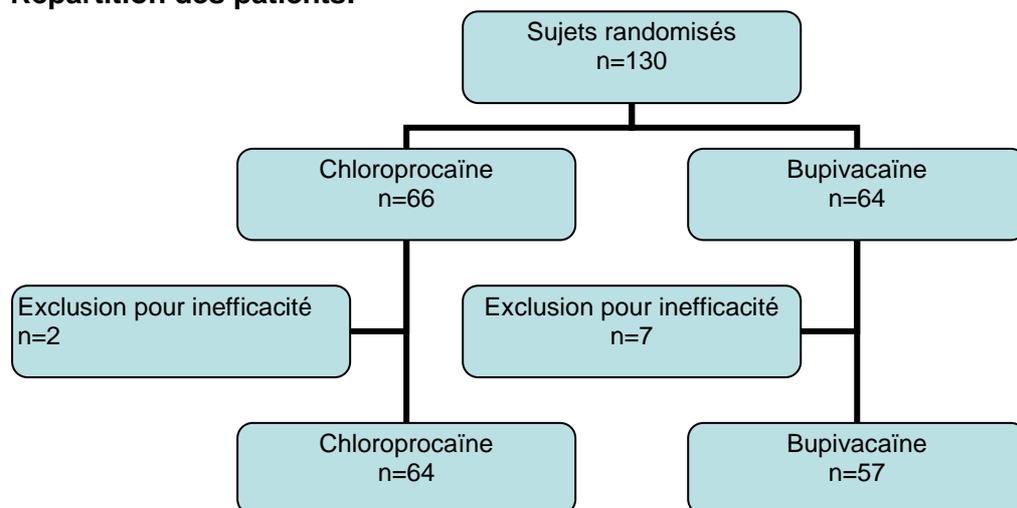
7.1.1 Etude pivot

Cette étude, non publiée à ce jour, a évalué la non infériorité de la chloroprocaine 1% (50 mg) versus la bupivacaine 0,5% (10 mg).

Schéma de l'étude	
Méthodologie	Etude de non infériorité randomisée multicentrique en simple aveugle comparative en 2 groupes parallèles
Population étudiée	Adultes de 18 à 80 ans pour lesquels était prévue une chirurgie abdominale basse de moins de 40 minutes
Objectif	Evaluer la non infériorité de 50 mg de chloroprocaine versus 10 mg de bupivacaine, en anesthésie intrathécale
Critères d'inclusion	Age de 18 à 80 ans ; Patients prévus pour une chirurgie abdominale basse (en gynécologie ou urologie) de moins de 40 minutes qui exige un bloc sensitif ; Condition physique : état physique ASA I-II
Parmi les critères de non inclusion	Patients nécessitant des anesthésiques supplémentaires tels que des agents anesthésiques administrés par inhalation Hypertension artérielle, antécédents de maladies neuromusculaires des membres inférieurs, hypovolémie.
Groupes de traitement	Groupe traitement : 5 ml de chloroprocaine 1% soit 50 mg, administration en une seule fois par voie intrathécale (n=66) Groupe référence : 2 ml de bupivacaine 0,5% soit 10 mg, administration en une seule fois par voie intrathécale (n=64)
Critère de jugement principal	Délai (en minutes) d'apparition du bloc sensitif à la hauteur de T10 évalué par la perte de sensation de pique d'épingle
Parmi les critères de jugement secondaires	Délai d'apparition du bloc moteur Délai avant déambulation sans assistance D'aptitude à la sortie de l'hôpital
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un maximum de différence de 4 minutes entre le produit testé et la référence en termes de délai d'apparition de l'anesthésie a été considéré comme borne de non-infériorité. En supposant des distributions normales, la taille de l'échantillon devrait être de 50 patients par groupe. Lorsque la taille de l'échantillon est de 50 patients par groupe, un test t unilatéral à 0,025 a une puissance de 80 %. En supposant des distributions sous-jacentes non normales, et en utilisant un test non paramétrique, il doit être ajouté 15 % de patients au nombre calculé ci-dessus (soit 15 % de 50 patients). Par conséquent, un nombre de 60 patients par groupe de traitement, c'est-à-dire 120 patients au total a été considéré comme satisfaisant pour cette étude.

Résultats :

Répartition des patients:



Neuf sujets ont été exclus de l'analyse per protocole en raison d'une anesthésie insuffisante par rapport à celle requise par le protocole.

Caractéristiques des patients :

Données démographiques

	Groupe chloroprocaine n=66	Groupe bupivacaine n=64
Age (années) moyen \pm écart-type	45,2 \pm 15,9	50,6 \pm 15,2
IMC moyen \pm écart-type (kg/m ²)	25,1 \pm 3,8	25,9 \pm 3,3
Sexe (% hommes)	36	58

Statut physique ASA et motif de l'intervention chirurgicale

		Groupe chloroprocaine n=66	Groupe bupivacaine n=64
Statut ASA	I	33	26
	II	33	38
Motif de l'intervention chirurgicale*	Affections gastro-intestinales	1	1
	Infections	1	2
	Investigations	12	9
	Blessure, empoisonnement ou complication chirurgicale	0	1
	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	3	4
	Tumeurs bénignes et malignes	3	2
	Affections des organes de reproduction et du sein	4	6
Actes divers	42	39	

*Classification Medra

Les groupes sont globalement comparables à l'inclusion pour les des données démographiques (avec néanmoins plus d'hommes dans le groupe bupivacaïne que dans l'autre groupe). Il est noté le peu de précisions pour une majorité des motifs de l'intervention chirurgicale.

Critère de jugement principal

Le délai moyen s'écoulant entre l'injection et le bloc sensitif complet à la hauteur de T10 a été de 7,9 minutes dans le groupe chloroprocaine et de 9,4 minutes dans le groupe bupivacaïne.

	Groupe chloroprocaine n=64	Groupe bupivacaïne n=57
Délai moyen d'apparition du bloc sensitif ± écart-type (en minutes)	7,9 ± 6,0	9,4 ± 6,5
Différence IC 95% (en minutes)	-1,5 [-3,8 ; 0,7]	

Compte tenu de la borne de non infériorité fixée à 4 minutes, la chloroprocaine 1% à la dose de 50 mg a été non inférieure à la bupivacaïne 0,5% à la dose de 10 mg en termes de délai d'apparition du bloc sensitif.

Critères de jugement secondaires

Les résultats concernant les délais de l'apparition du bloc moteur, la fin de l'anesthésie, la déambulation sans assistance et la sortie de l'hôpital sont les suivants :

Délais moyens en mn	Groupe chloroprocaine n=64	Groupe bupivacaïne n=57	p
d'apparition du bloc moteur ± écart-type	5,7 ± 4,9	7,6 ± 5,9	0,03
avant la fin de l'anesthésie ± écart-type	109,2 ± 25,7	235,5 ± 63,9	< 0,0001
avant déambulation sans assistance ± écart-type	163,3 ± 74,8	307,4* ± 70,6	< 0,0001
d'aptitude à la sortie de l'hôpital ± écart-type	190,3 ± 95,4	324,1* ± 77,2	< 0,0001

* donnée manquante pour un sujet

Le délai avant la fin de l'anesthésie, celui avant déambulation sans assistance et celui d'aptitude à la sortie de l'hôpital sont raccourcis d'environ 2 heures chez les sujets du groupe chloroprocaine par rapport à ceux du groupe bupivacaïne.

Conclusion

Cette étude a démontré la non infériorité de la chloroprocaine par rapport à la bupivacaïne en termes de délai d'apparition du bloc sensitif.

Le délai d'apparition du bloc moteur est plus court dans le groupe chloroprocaine que dans le groupe bupivacaïne (différence d'environ 2 minutes). Le délai avant déambulation sans assistance et celui d'aptitude à la sortie de l'hôpital ont été plus courts chez les sujets du groupe chloroprocaine que chez ceux du groupe bupivacaïne mais cette différence d'environ 2 heures est de pertinence clinique discutable tant pour le personnel soignant que pour le patient.

7.1.2 Etude Lacasse¹

Cette étude a évalué l'efficacité de la chloroprocaine 2% (40 mg) versus la bupivacaïne 0,75% (7,5 mg).

	Schéma de l'étude
Méthodologie	Etude de supériorité randomisée monocentrique en double aveugle en 2 groupes parallèles
Population étudiée	Adultes de 18 ans et plus prévus pour une chirurgie abdominale de moins de 60 minutes
Objectif	Evaluer la supériorité de 40 mg de chloroprocaine versus 7,5 mg de bupivacaïne, en anesthésie intrathécale
Critères d'inclusion	Age des patients de 18 ans et plus; Patients prévus pour une chirurgie abdominale de moins de 60 minutes. Les chirurgies suivantes ont été incluses : urologiques (cystoscopie, circoncision, résection tumorale transurétrale de la vessie, ablation d'hydrocèle et de varicocèle), générales (hémorroïdectomie, biopsie rectale, ou chirurgie anorectale de courte durée), gynécologiques (hystéroscopie, biopsie vaginale ou vulvaire, traitement de cystocèle, dilatation, curetage).
Parmi les critères de non inclusion	INR (International Normalized Ratio) > 1,3, Traitements concomitants d'anticoagulants, Affections neurologiques telles que sclérose en plaques, Restriction hydrique (insuffisance rénale ou cardiaque), Allergie ou intolérance aux anesthésiques locaux.
Groupes de traitement	Groupe traitement : 2 ml de chloroprocaine 2% soit 40 mg, administration en une seule fois par voie intrathécale (n=53) Groupe référence : 1 ml de bupivacaïne 0,75% soit 7,5 mg, administration en une seule fois par voie intrathécale (n=53)
Critère de jugement principal	Délai d'éligibilité à la sortie de l'hôpital évalué par le temps entre l'injection intrathécale et l'atteinte des critères de sortie*
Parmi les critères de jugement secondaires	Délai d'obtention de l'anesthésie Durée de séjour en salle de réveil Délai avant l'ambulation Délai avant miction spontanée
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Calcul de la taille de l'échantillon basé sur : - délai moyen de sortie de l'hôpital de 363 (± 95) min dans une étude utilisant 7,5 mg de bupivacaïne - test bilatéral avec risque alpha = 5% et puissance = 90% - une hypothèse de réduction du délai de sortie de 60 min en faveur de la chloroprocaine. Par conséquent, un nombre de 53 patients par groupe a été nécessaire.

¹ Lacasse MA, Roy JD, Forget J et al. Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: a double-blind randomised trial. Can J Anaesth 2011;58(4): 384-391

*Les critères de sortie ont été définis par l'obtention de tous les critères suivants : régression complète du bloc sensitif objectivée par un toucher léger, miction spontanée, marche possible, absence de nausées, douleur contrôlée par un traitement oral (dernière dose au moins 1 heure avant la sortie de l'hôpital) et capacité à tolérer des liquides administrés par voie orale.

Résultats :

Répartition des patients

Un total de 106 patients a été randomisé (53 par groupe). Aucun patient n'a été exclu de l'étude. Aucun patient n'a été perdu de vue pendant le suivi.

Caractéristiques des patients :

Données démographiques

	Groupe chloroprocaine n=53	Groupe bupivacaine n=53
Age (années) moyen ± écart-type	53 ± 16	54 ± 16
Sexe (% hommes)	45	38

Statut physique ASA et type d'intervention chirurgicale

		Groupe chloroprocaine n=53	Groupe bupivacaine n=53
Statut ASA	I	19	23
	II	32	29
	III	2	1
Type d'intervention chirurgicale	Génito-urinaire	32	31
	Générale	12	13
	Gynécologique	9	9

Les groupes étaient globalement comparables à l'inclusion sur le plan des données démographiques et des types de chirurgie.

Critère de jugement principal

Le délai moyen d'éligibilité à la sortie de l'hôpital a été de 277 minutes dans le groupe chloroprocaine et de 353 minutes dans le groupe bupivacaine, soit une différence statistiquement significative de 76 minutes ($p < 0,001$).

	Groupe chloroprocaine n=53	Groupe bupivacaine n=53
Délai moyen d'éligibilité à la sortie de l'hôpital ± écart-type (en minutes)	277 ± 87	353 ± 99
Différence IC 95% (en minutes)	76 [40 ; 112]	

La chloroprocaine 2% à la dose de 40 mg a réduit le délai moyen d'éligibilité à la sortie de l'hôpital par rapport à la bupivacaine 2% à la dose de 7,5 mg. La réduction observée de 76 minutes est de peu de pertinence clinique.

Critères de jugement secondaires

Délais moyens en mn	Groupe chloroprocaine n=53	Groupe bupivacaine n=53	p
d'obtention de l'anesthésie ± écart-type	6 ± 4	6 ± 3	NS
Durée moyenne de séjour en salle de réveil ± écart-type	67 ± 16	68 ± 14	NS
avant l'ambulation ± écart-type	225 ± 56	265 ± 65	0,001
avant miction spontanée ± écart-type	271 ± 96	338 ± 99	0,001

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes de délai d'obtention de l'anesthésie ni de durée de séjour en salle de réveil. En revanche, le délai avant déambulation a été plus court de 40 minutes dans le groupe chloroprocaine que dans le groupe bupivacaine. De même le délai avant miction a été plus court d'environ 1 heure dans le groupe chloroprocaine que dans le groupe bupivacaine.

Conclusion

Cette étude a montré une réduction de 76 minutes du délai moyen d'éligibilité à la sortie de l'hôpital (critère principal) de la chloroprocaine par rapport à la bupivacaine. Cette réduction est de peu de pertinence clinique.

Une réduction a également été observée sur le délai avant la déambulation (40 minutes) et avant la miction spontanée (environ 1 heure). Mais le délai d'obtention de l'anesthésie et la durée de séjour en salle de réveil n'ont pas différé entre les 2 groupes.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

Etude pivot

Au cours de l'étude pivot 16 patients ont eu au moins un effet indésirable :

- 7 patients dans le groupe chloroprocaine ont rapporté 7 effets indésirables dont 4 considérés comme liés au traitement ;
- 9 patients dans le groupe bupivacaïne ont rapporté 13 effets indésirables dont 9 considérés comme liés au traitement.

	Groupe chloroprocaine n=66		Groupe bupivacaïne n=64	
	Effet indésirable	Effet indésirable imputable au traitement	Effet indésirable	Effet indésirable imputable au traitement
Bradycardie			1	1
Vomissement			1	
Douleur au site d'injection			2	2
Douleur			1	1
Complication liée aux anesthésiques	1	1	3	3
Traumatisme du à un corps étranger			1	
Syndrome de résection transurétrale			1	
Hyperglycémie	1			
Spasmes			1	1
Céphalées	1		1	1
Hypotension	4	3	1	1

Trois effets indésirables graves ont été rapportés dans le groupe chloroprocaine : œdème de Quincke avant l'administration du produit de l'étude, présence d'un fragment d'outil suite à la première intervention nécessitant une deuxième intervention, syndrome post-résection transurétrale. Aucun de ces effets indésirables graves n'a été jugé comme étant lié au traitement de l'étude.

Etude Lacasse

Les effets indésirables rapportés au cours de l'intervention chirurgicale et en salle de réveil sont présentés dans le tableau suivant :

Effet indésirable	Groupe chloroprocaine n=53	Groupe bupivacaïne n=53
<i>Pendant la chirurgie</i>		
Bradycardie	3	4
Hypotension	4	2
Douleur nécessitant une analgésie (fentanyl)	10	5
<i>En salle de réveil</i>		
Bradycardie	0	2
Hypotension	3	1
Nausées et vomissements post-opératoires	2	2
Douleur nécessitant une analgésie (fentanyl)	13	3

Moins de cas de bradycardie et plus de cas d'hypotension ont été observés dans le groupe chloroprocaine.

En salle de réveil, les patients du groupe chloroprocaine ont rapporté environ 4 fois plus de cas de douleur que dans le groupe bupivacaïne.

Aucun effet indésirable grave n'est mentionné.

7.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables sont généralement similaires à ceux des autres anesthésiques locaux (bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne) lors d'une anesthésie intrathécale.

Les effets indésirables du médicament sont difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc lui-même (par exemple baisse de la pression artérielle, bradycardie, rétention urinaire temporaire), des effets directs (par exemple hématome spinal) ou des effets indirects (par exemple méningite) de l'injection ou des effets dus à la perte de liquide céphalo-rachidien (par exemple céphalées après anesthésie intrathécale).

07.3 Résumé & discussion

Une étude de non infériorité randomisée a comparé en simple aveugle, la chloroprocaine (50 mg) à la bupivacaïne (10 mg) en administration intrathécale chez 130 adultes devant subir une chirurgie abdominale (gynécologie ou urologie) de moins de 40 minutes. La non infériorité de la chloroprocaine a été démontrée par rapport à la bupivacaïne en termes de délai d'apparition du bloc sensitif (critère principal). Le délai d'apparition du bloc moteur est plus court dans le groupe chloroprocaine que dans le groupe bupivacaïne (différence d'environ 2 minutes).

Le délai avant déambulation sans assistance et celui d'aptitude à la sortie de l'hôpital sont plus courts (environ 2 heures) avec chloroprocaine qu'avec bupivacaïne mais ces différences sont de pertinence clinique discutable.

Une étude de supériorité (Lacasse) randomisée a comparé en double aveugle la chloroprocaine (40 mg) à la bupivacaïne (7,5 mg) en administration intrathécale chez 106 adultes devant subir une chirurgie abdominale de moins de 60 minutes. Elle a montré chez les sujets du groupe chloroprocaine par rapport à ceux du groupe bupivacaïne une faible réduction (76 minutes) du délai moyen d'éligibilité à la sortie de l'hôpital (critère principal),

une réduction du délai avant la déambulation (40 minutes) et du délai avant la miction spontanée (environ 1 heure). Ces résultats sont cliniquement peu pertinents.

Les effets indésirables rapportés dans les 2 études sont peu fréquents. Il s'agissait en particulier d'hypotension et de bradycardie. Cependant dans une étude (Lacasse), les patients du groupe chloroprocaine ont rapporté, en salle de réveil, environ 4 fois plus de cas de douleur nécessitant l'administration de fentanyl que dans le groupe bupivacaine (13/53 vs 3/53). Selon le RCP, ils sont similaires à ceux des autres anesthésiques locaux. Les effets indésirables de la chloroprocaine sont difficiles à distinguer notamment des effets du bloc lui-même (hypotension, bradycardie, rétention urinaire).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'anesthésie intrathécale (rachianesthésie²) consiste à injecter dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire une solution anesthésique pour induire un bloc sensitif et moteur de la partie inférieure du corps. Elle est indiquée pour des chirurgies viscérales sous-ombilicales, orthopédiques et vasculaires des membres inférieurs, prévues dans un temps compatible avec la durée de la rachianesthésie³.

Ce type d'anesthésie permet une chirurgie ambulatoire,⁴

La cinétique d'installation de l'anesthésie et la récupération des blocs sensitif et moteur dépendent de nombreux facteurs liés soit au patient soit au médicament utilisé.

Les anesthésiques locaux bloquent la conduction nerveuse au niveau médullaire. Ce blocage est sensitif puis moteur.

La bupivacaine, la ropivacaine, la lévobupivacaine et désormais la chloroprocaine, sont les seuls anesthésiques locaux ayant une AMM pour être administrés en intrathécale.

Compte tenu des résultats des études cliniques, CLOROTEKAL représente une alternative aux autres anesthésiques locaux chez les patients adultes avant une intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes et pouvant bénéficier d'une anesthésie intrathécale.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La rachianesthésie est une des techniques utilisées dans le cadre de la chirurgie ambulatoire. Cette technique permet de lutter contre la douleur tout en maintenant un état vigile. La gravité des affections prises en charge est très variable.

► CLOROTEKAL est utilisé dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la chloroprocaine est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques telles que les spécialités à base de bupivacaine, ropivacaine ou lévobupivacaine.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

² Malinovsky JM, Anesthésie intrathécale, Les Essentiels 2006, 351-364

³ Les blocs médullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. SFAR 2006

⁴ Ensemble pour le développement de la chirurgie ambulatoire. Socle de connaissances. ANAP-HAS. 2012

► Intérêt de santé publique :

Les affections entrant dans le champ de la chirurgie programmée n'excédant pas 40 minutes possèdent un niveau de gravité très variable. Du fait du nombre important d'anesthésies intrathécales pratiquées en France, le fardeau peut être considéré comme modéré.

Cette indication ne rentre pas dans le champ d'un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la chloroprocaine sur la qualité de l'anesthésie (délai d'apparition du bloc sensitivo-moteur notamment). Un impact faible sur la qualité de vie des patients traités peut être attendu du fait de la réduction du délai avant déambulation sans assistance. La réduction du délai d'aptitude à la sortie de l'hôpital (de l'ordre de 2 heures) ne semble pas être d'importance suffisante pour pouvoir modifier l'organisation des soins.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CLOROTEKAL dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que :

Le service médical rendu par CLOROTEKAL est important dans l'indication de l'AMM (anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes.).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

CLOROTEKAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale dans l'anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes.

09.3 Population cible

La population cible de CLOROTEKAL est celle des patients adultes devant bénéficier d'une rachianesthésie avant une intervention chirurgicale programmée ne devant pas durer plus de 40 mn.

Les interventions concernées par la rachianesthésie sont la chirurgie orthopédique, la chirurgie des membres inférieurs, la chirurgie urologique et la chirurgie abdominale sous ombilicale.

Le nombre d'interventions et d'actes concernés peut être estimé à partir des données de la base de données PMSI. D'après les données de 2012, environ 364 000 interventions chirurgicales relevant de la rachianesthésie ont été dénombrées.

Parmi ces interventions, celles qui sont programmées et ne nécessitent que 40 mn d'anesthésie ne sont pas dénombrées.

La population cible est donc **au maximum de 364 000** patients.

Cette population dépend de la part des rachianesthésies parmi l'ensemble des anesthésies réalisées en France, elle est donc susceptible d'évoluer en fonction des modifications de pratiques.

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