

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 AVRIL 2020

lidocaïne
OPHTESIC 20 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'anesthésie topique au cours des procédures ophtalmiques

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de l'anesthésie au cours des procédures ophtalmique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cas de la chirurgie de la cataracte, on a recours à toutes les modalités d'anesthésie :

- l'anesthésie locorégionale péribulbaire (technique de référence) ou rétrobulbaire
- l'anesthésie locale : anesthésie sous-ténonienne, anesthésie topique par instillation d'un collyre de tétracaïne ou d'oxybuprocaine et anesthésie topique dite « améliorée » par des techniques d'instillation préopératoire de gel de lidocaïne, par injection intracaméculaire de lidocaïne pour insensibiliser l'iris ou par injection intracaméculaire ou administration locale d'un produit viscoélastique contenant de la lidocaïne (dispositif médical VISTHESIA), la combinaison de ces différentes techniques étant possible pour obtenir une analgésie optimale.

En cas d'anesthésie locale, une sédation par voie orale ou injectable est parfois associée dans le but de réduire la douleur, l'anxiété ou l'inconfort.

Lors de la chirurgie du glaucome, l'anesthésie est obtenue par anesthésie loco-régionale généralement, une anesthésie générale pouvant être réalisée si besoin.

Les injections intravitréennes sont réalisées sous anesthésies locales.

La chirurgie du strabisme est généralement pratiquée sous anesthésie générale, une anesthésie locorégionale peut cependant être utilisée chez l'adulte ou l'adolescent.

Pour la chirurgie du ptérygion, l'anesthésie est généralement locale ou loco-régionale, une anesthésie générale pouvant être envisagée également.

Pour la chirurgie du chalazion, l'anesthésie est purement locale pour des interventions de courte durée (lidocaïne à 2 %). Elle est loco-régionale (mélange en quantité égale de lidocaïne 2 % et de bupivacaïne 0,5 %) associée à une sédation intra-veineuse en cas d'intervention complexe ou de longue durée. Exceptionnellement, l'anesthésie est générale chez l'enfant ou le pusillanime.

Pour la vitrectomie, l'anesthésie oculaire est principale obtenue par anesthésie loco-régionale principalement. Une anesthésie générale est également possible.

A ce jour les spécialités autorisées pour l'anesthésie topique au cours des procédures ophtalmiques sont uniquement sous forme de collyre (chlorhydrate de tétracaïne et chlorhydrate d'oxybuprocaïne). Dans la pratique, les ophtalmologistes utilisent aussi le gel urétral de lidocaïne à 2 % XYLOCAINE et la lidocaïne 2 % injectable ou d'autres anesthésiques qui n'ont pas d'AMM spécifique dans l'anesthésie loco-régionale oculaire et qui n'ont pas été formulés pour une utilisation en ophtalmologie.

Place du médicament

OPHTESIC (lidocaïne 2 %, gel) est une alternative aux autres traitements anesthésiques dans le cadre des procédures ophtalmiques.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« Anesthésie topique pendant les procédures ophtalmiques. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats non homogènes obtenus dans les différentes études ayant comparé un gel de lidocaïne 2 % à un collyre anesthésique (tétracaïne ou oxybuprocaine), - du faible niveau de preuve des études présentées, - de l'absence d'études ayant spécifiquement évalué la spécialité OPHTESIC (lidocaïne), celles-ci ayant été réalisées avec le gel urétral de lidocaïne 2 % XYLOCAINE ou un gel dont l'origine n'a pas été précisé, - de l'absence de démonstration probante d'un moindre recours à des instillations ou des injections supplémentaires d'anesthésique au cours de la procédure ophtalmique, - du besoin médical partiellement couvert dans l'anesthésie ophtalmique topique, par les anesthésiques en collyres et le gel urétral de lidocaïne 2 % XYLOCAINE, <p>OPHTESIC 20 mg/g (lidocaïne), gel ophtalmique en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux collyres anesthésiques.</p>
ISP	OPHTESIC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPHTESIC (lidocaïne 2 %, gel) est une alternative aux autres traitements anesthésiques dans le cadre des procédures ophtalmiques.
Population cible	Environ 850 000.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OPHTESIC 20 mg/g (lidocaïne), gel ophtalmique en récipient unidose sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Anesthésie topique pendant les procédures ophtalmiques ».

C'est la première spécialité de lidocaïne sous forme de gel à avoir obtenu une AMM spécifiquement dans l'anesthésie oculaire (AMM du 7 août 2019). Jusqu'alors, les ophtalmologistes utilisaient le gel urétral XYLOCAINE 2 % SANS CONSERVATEUR (lidocaïne).

OPHTESIC (lidocaïne) 2 %, gel a été développé pour un usage en ophtalmologie, avec une formule sans conservateur et un conditionnement unitaire, muni d'une buse ophtalmique, qui réduit le risque de traumatisme oculaire, et présenté sous double emballage stérile pour une utilisation en salle d'opération.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Anesthésie topique pendant les procédures ophtalmiques. »

03 POSOLOGIE

« Le gel *OPHTESIC* ne doit être utilisé qu'en application topique et n'est pas destiné à une utilisation par d'autres voies d'administration.

Posologie

Après désinfection, 5 minutes avant la procédure, appliquer le gel sur la surface oculaire et si nécessaire sur les annexes oculaires, dans la zone de la procédure ophtalmique.

L'application de 1 g de gel sur la surface de l'œil suffit généralement pour obtenir une anesthésie initiale. Si nécessaire, une quantité supplémentaire peut être utilisée en fonction de la taille de l'œil ou de la durée de la procédure.

Une quantité de 1 gramme correspond à environ un tiers d'un tube.

Ne pas dépasser un tube par œil ou par procédure.

Le gel peut être réappliqué pour maintenir l'effet anesthésique. »

04 BESOIN MEDICAL

La spécialité OPHTESIC 20 mg/g gel ophtalmique en récipient unidose est indiquée dans l'anesthésie locale des procédures ophtalmiques.

D'autres anesthésiques (chlorhydrate d'oxybuprocaine et chlorhydrate de tétracaïne) sont actuellement disponibles sous forme de collyre en solution.

Toutefois, depuis les années 2000, le gel de lidocaïne 2 % ayant une AMM pour l'anesthésie de l'urètre (XYLOCAINE 2 %, gel urétral en seringue préremplie) est utilisé hors AMM par les ophtalmologistes pour des anesthésies topiques dans des procédures ophtalmiques^{1,2}. En effet, les anesthésiques topiques sous forme de gel sont utilisés dans le domaine de l'urologie du fait de leur viscosité, pour l'anesthésie des muqueuses et d'autres zones dans lesquelles un débit élevé de

¹ Auclin F, Boureau C, Warnet J-M et Baudouin C. Peut-on utiliser le gel de xylocaïne dans l'anesthésie de la cataracte ? /data/revues/01815512/00280005/533/ (2005).

² Lebuissou DA and Jolivet M-C. Topical anesthesia for out-patient adult cataract surgery without an anesthesiologist. J Fr Ophtalmol 2005;28:59-67

salive, d'urine ou de sécrétions peut diluer l'anesthésique aqueux et réduire son efficacité. Il est attendu le même effet de dilution existe dans l'œil, étant donné le renouvellement continu du film lacrymal et l'utilisation d'irrigants pendant la chirurgie ophtalmique.

Les études cliniques publiées dans la littérature scientifique (voir paragraphe 07 « Analyse des données disponibles ») ont rapporté une utilisation du gel ophtalmique de lidocaïne 2 % dans l'anesthésie locale dans le cadre des procédures ophtalmiques suivantes :

- chirurgie de la cataracte,
- chirurgie du glaucome,
- injections intravitréennes,
- chirurgie du ptérygion,
- chirurgie du chalazion,
- vitrectomie,
- chirurgie du strabisme.

Dans le cas de la chirurgie de la cataracte, le rapport d'évaluation de la HAS de 2010 sur les conditions de réalisation de cette chirurgie³ précise que toutes les modalités sont utilisées, de l'anesthésie générale à l'anesthésie locale ou une combinaison des deux techniques, en passant par l'anesthésie locorégionale.

L'anesthésie locorégionale peut être rétrobulbaire ou péribulbaire (mélange de différents anesthésiques), cette dernière étant considérée actuellement comme la technique de référence.

Les différents types d'anesthésie locale sont l'anesthésie sous-ténonienne, l'anesthésie topique par instillation d'un collyre de tétracaïne ou d'oxybuprocaine et l'anesthésie topique dite « améliorée » par des techniques d'instillation préopératoire de gel de lidocaïne, par injection intracaméculaire de lidocaïne pour insensibiliser l'iris ou par injection intracaméculaire ou administration locale d'un produit viscoélastique contenant de la lidocaïne (dispositif médical VISTHESIA), la combinaison de ces différentes techniques étant possible pour obtenir une analgésie optimale.

En cas d'anesthésie locale, une sédation par voie orale ou injectable est parfois associée dans le but de réduire la douleur, l'anxiété ou l'inconfort.

Il convient de noter que la HAS a été saisie en décembre 2018 par l'Union des caisses d'assurance maladie (UNCAM) afin, notamment, d'identifier les indications et les non-indications des différentes techniques anesthésiques des actes chirurgicaux portant sur le cristallin, en tenant compte des particularités des patients, de la pathologie à traiter et des risques liés à chacune de ces modalités⁴. En effet, selon les données de remboursement, 90 % des interventions de la chirurgie de la cataracte se font sous anesthésie générale ou locorégionale alors que la littérature consacrée à la chirurgie de la cataracte, tend à montrer que la modalité d'anesthésie privilégiée est l'anesthésie locale pratiquée par les ophtalmologistes sans recours à un anesthésiste.

Lors de la chirurgie du glaucome, l'anesthésie est obtenue par anesthésie loco-régionale généralement, une anesthésie générale pouvant être réalisée si besoin⁵.

Les injections intravitréennes sont quant à elles réalisées sous anesthésies locales⁶.

La chirurgie du strabisme est généralement pratiquée sous anesthésie générale, une anesthésie locorégionale peut cependant être utilisée chez l'adulte ou l'adolescent⁷.

Pour la chirurgie du ptérygion, l'anesthésie est généralement locale ou loco-régionale, une anesthésie générale pouvant être envisagée également⁸.

³ Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique - rapport d'évaluation. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_992026/fr/conditions-de-realisation-de-la-chirurgie-de-la-cataracte-environnement-technique-rapport-d-evaluation.

⁴ HAS. Note de cadrage : Techniques d'anesthésie des actes chirurgicaux portant sur le cristallin. Juin 2019

⁵ Société française d'ophtalmologie. Fiche d'information sur l'opération du glaucome chronique – chirurgie filtrante. Fiche n° 03. <http://www.sfo.asso.fr>

⁶ Société française d'ophtalmologie. Fiche d'information sur les injections intravitréennes. Fiche n° 65. <http://www.sfo.asso.fr>

⁷ Espinasse-Berrod MA, Dufay-Dupar B, Bui Quoc EB, Dufier J-L. Traitement chirurgical du strabisme.

⁸ Société française d'ophtalmologie (SFO). Fiche d'information sur l'opération du ptérygion. Fiche d'information n° 08. <http://www.sfo.asso.fr>

Pour la chirurgie du chalazion, l'anesthésie est purement locale pour des interventions de courte durée (lidocaïne à 2 %). Elle est loco-régionale (mélange en quantité égale de lidocaïne 2 % et de bupivacaïne 0,5 %) associée à une sédation intra-veineuse en cas d'intervention complexe ou de longue durée. Exceptionnellement, l'anesthésie est générale chez l'enfant ou le pusillanime⁹.

Pour la vitrectomie, l'anesthésie oculaire est obtenue par anesthésie loco-régionale principalement. Une anesthésie générale est également possible¹⁰. La Cochrane a souhaité faire une méta-analyse pour comparer l'anesthésie locale par rapport à l'anesthésie générale pour les adultes subissant une vitrectomie mais aucune étude n'a pu être sélectionnée pour faire cette méta-analyse¹¹.

Le besoin médical pour la réalisation de l'anesthésie oculaire est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (gel urétral de lidocaïne et lidocaïne injectable utilisés hors AMM, chlorhydrate d'oxybuprocaïne en collyre et chlorhydrate de tétracaïne en collyre). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'anesthésiques topiques sous forme de gel, adaptés et validés pour une utilisation en ophtalmologie.

⁹ Syndicat national des ophtalmologistes de France (SNOF). Encyclopédie de la vue – Chirurgie des paupières /1

¹⁰ Société française d'ophtalmologie (SFO). Fiche d'information sur la vitrectomie. Fiche d'information n° 12a. <http://www.sfo.asso.fr>

¹¹ Cochrane. Anesthésie locale versus anesthésie générale pour les adultes subissant une vitrectomie. 19 septembre 2016.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OPHTESIC (lidocaïne) sont les autres anesthésiques topiques utilisés dans l'anesthésie au cours des procédures ophtalmiques. Toutefois, d'autres types d'anesthésie (locales, loco-régionales voire générales) peuvent être utilisées en alternative, en fonction du patient et de la procédure ophtalmiques.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
CEBESINE 0.4 %, collyre en solution (chlorhydrate d'oxybuprocaine) <i>Chauvin</i>	Anesthésie locale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonométrie. ▪ Examens par verre de contact. ▪ Extraction des corps étrangers superficiels de la cornée et de la conjonctive. ▪ Tout geste nécessitant une anesthésie locale de la cornée et de la conjonctive. 	20/02/2019 (inscription du flacon de 5 ml)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite	Oui (Collectivités)
CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAINE THEA 1,6 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose (Cchlorhydrate d'oxybuprocaine) <i>Thea</i>	Anesthésie locale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonométrie. ▪ Examens par verre de contact. ▪ Extraction des corps étrangers superficiels de la cornée et de la conjonctive. ▪ Tout geste nécessitant une anesthésie locale de la cornée et de la conjonctive. 	-	-	-	Oui (inscrit aux Collectivités en 1993)
TETRACAINE 1 % THEA, collyre en solution en récipient unidose (chlorhydrate de tétracaïne) <i>Thea</i>	Tous gestes nécessitant une anesthésie locale de la cornée et de la conjonctive, tels que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonométrie ▪ Examens par verre de contact ▪ Extraction des corps étrangers superficiels de la cornée et de la conjonctive 	-	-	-	Oui (inscrit aux Collectivités en 1996)

La spécialité XYLOCAINE 2 %, gel urétral est utilisée non conformément à son AMM dans l'anesthésie au cours des procédures ophtalmiques, toutefois, sa formulation non adaptée à une utilisation en ophtalmologie ne permet pas de retenir cette spécialité comme comparateur cliniquement pertinent.

La lidocaïne 2 % en solution injectable est également utilisée pour l'anesthésie oculaire locale (sous-conjonctivale) : XYLOCAINE 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable (laboratoire ASPEN France), et génériques. Cette spécialité a une AMM uniquement dans les anesthésies régionales et ne prévoit pas une administration oculaire.

L'anesthésie oculaire peut également être obtenue par des injections rétrobulbaire ou péribulbaire de différents anesthésiques en association.

Dans la chirurgie du strabisme, l'anesthésie est principalement générale.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau sont des comparateurs d'OPHTESIC cliniquement pertinents.

Bien qu'utilisé en pratique et mentionné dans le rapport de la HAS de 2010 sur les conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte³, le gel urétral de lidocaïne ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où sa formulation n'est pas adaptée à une administration oculaire.

Pour la chirurgie de la cataracte, bien que n'ayant pas une AMM spécifique dans l'anesthésie oculaire, la lidocaïne en solution injectable (XYLOCAINE 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR et ses génériques), utilisée et recommandée en injection intracaméculaire, peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent. De même, les techniques d'anesthésie par injection rétrobulbaire ou péribulbaire de différents anesthésiques en association, dont la lidocaïne, peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique		
Espagne	Les demandes de remboursement au niveau national sont en cours de préparation	Anesthésie topique pendant les procédures ophtalmiques.
Luxembourg		
Pays-Bas		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OPHTESIC (lidocaïne) repose sur 14 études cliniques issues de la littérature et qui ont été présentées dans le dossier d'AMM.

Il s'agit d'études cliniques comparatives, randomisées en double aveugle ou ouvertes, réalisées avec un gel de lidocaïne 2 % (XYLOCAINE 2 %, gel urétral, lorsque précisé dans la publication) utilisé dans le cadre des procédures ophtalmiques suivantes :

- chirurgie de la cataracte
- trabéculéctomie
- phacoémulsification cornéenne claire
- incision ou curetage d'un chalazion
- excision chirurgicale de ptérygion primaire
- vitrectomie
- injection intravitréenne
- chirurgie bilatérale du strabisme.

Aucune des études cliniques suivantes n'inclut de groupe placebo. En effet, ces types d'intervention nécessitant une anesthésie du patient, la comparaison a un placebo n'est pas envisageable.

07.1 Efficacité

Les études cliniques fournies par le laboratoire ont évalué l'efficacité d'un gel de lidocaïne à 2 % dans le cadre de l'anesthésie au cours de différentes procédures ophtalmiques par rapport aux anesthésiques topiques ou injectables :

- études d'efficacité en double-aveugle versus un autre anesthésique topique (Tableau 1)
- études d'efficacité ouvertes ou en simple-aveugle versus un autre anesthésique topique (Tableau 2)
- études d'efficacité versus la lidocaïne 2 % injectable (Tableau 3)

7.1.1 Etudes en double-aveugle ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à un autre anesthésique topique (Tableau 1)

Tableau 1 : Résumé des études en double-aveugle ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à un autre anesthésique topique

Etude	Type d'étude Effectif Population étudiée Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux résultats
Young et al (2009) ¹²	<p>Etude comparative de supériorité, randomisée, en double aveugle, monocentrique (Hong Kong Eye Hospital).</p> <p>N = 40 Excision d'un ptérygion primaire.</p> <p>Sur la base d'une différence attendue d'au moins 2 sur l'EVA douleur avec un écart type de 1,7, en tenant compte d'un risque alpha de 5 %, il a été estimé nécessaire d'inclure 40 patients.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tétracaïne 1 %, collyre (n = 21) ▪ Lidocaïne 2 %, gel (XYLOCAINE 2 %, gel urétral) (n = 19) <p>(Double aveugle assuré par l'utilisation combinée de placebo : gel de solcoseryl ou collyre de NaCl 0,9 %)</p>	<p><u>Collyre</u> : 1 goutte de collyre toutes les 5 min pendant 15 min puis 1 ml de gel 5 min avant la chirurgie.</p> <p><u>Gel</u> : 1 ml 5 min avant la chirurgie</p> <p>Les traitements ont été à nouveau administrés au début de la chirurgie et après excision du ptérygion.</p> <p>En cas de besoin au cours de la chirurgie, les patients recevaient des gouttes de tétracaïne 1 %, collyre qui étaient comptabilisées.</p> <p>Si c'étaient étaient insuffisants, le chirurgien pouvait avoir recours à un anesthésique injectable.</p>	<p>Mesure de la douleur du patient à différentes étapes de la chirurgie et après l'opération (échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10).</p> <p>Nombre de gouttes additionnelles de collyre de tétracaïne.</p> <p>Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests</p>	<p><u>Douleur (EVA 0-10) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Première incision</u> : Tétracaïne : 0,71 (±1,10) Lidocaïne : 0,53 (± 1,07) Non significatif (NS) (p = 0,59) - <u>Excision du ptérygion</u> : Tétracaïne : 3,98 (± 2,18) groupe et Lidocaïne : 3,03 (± 2,35) NS (p = 0,19) - <u>Pendant la suture conjonctivale</u> : Tétracaïne : 1,43 (± 1,66) groupe et Lidocaïne : 0,47 (± 0,84) (p = 0,03 en faveur du groupe lidocaïne) - <u>En postopératoire immédiat</u> : Tétracaïne : 1,10 (± 1,48) groupe et Lidocaïne : 0,42 (± 0,69). NS (p = 0,078) <p><u>Nombre de gouttes additionnelles nécessaires pendant l'opération :</u> Tétracaïne : 0,67 (± 0,09) Lidocaïne : 0,16 (± 0,11)</p>
Yu et al. (2003) ¹³	<p>Etude comparative de supériorité, randomisée, en double aveugle, monocentrique (Hong Kong Eye Hospital).</p> <p>N = 14</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 %, gel dans un œil ▪ Tétracaïne 1 %, collyre dans l'autre œil 	<p><u>Groupe tétracaïne 1 %</u> : 1 goutte toutes les 5 min pendant 15 min avant la chirurgie (3 administrations).</p>	<p>Evaluation de la douleur et de l'inconfort du patient perçue pendant la chirurgie (EVA de 0 à 10) par le patient et le chirurgien séparément.</p>	<p><u>Douleur (EVA 0-10) :</u> Lidocaïne 2 % gel : 2,6 Tétracaïne 0,1 % collyre : 5,3 (p = 0,01)</p> <p><u>Inconfort (EVA 0-10) :</u> Lidocaïne 2 % gel : 3,2</p>

¹² Young AL, Leung GYS, Cheng LL et al. Randomised controlled trial on the effectiveness of lidocaine gel vs tetracaine drops as the sole topical anaesthetic agent for primary pterygium surgery. Eye 2009;23:1518-1523

¹³ Yu CBO, Wong VWY, Fan DSP, Yip WWK and Lam DSC. Comparison of lidocaine 2% gel versus amethocaine as the sole anesthetic agent for strabismus surgery. Ophthalmology 2003;110:1426-1429.

Etude	Type d'étude Effectif Population étudiée Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux résultats
	<p>Chirurgie bilatérale du strabisme.</p> <p>Sur la base d'une différence attendue d'au moins 2 sur l'EVA douleur avec un écart type de 1,7, en tenant compte d'un risque alpha de 5 %, il a été estimé nécessaire d'inclure 12 patients.</p>	(Double aveugle assuré par l'utilisation combinée de placebo : gel de solcoseryl ou collyre de NaCl 0,9 %)	<u>Lidocaïne 2 % gel</u> : 1 ml 5 min avant le début de la chirurgie.	<p>Nombre de gouttes additionnelles de collyre de tétracaïne.</p> <p>Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p>	<p>Tétracaïne 0,1 % collyre : 6,2 (p = 0,01)</p> <p><u>Nombre de gouttes additionnelles nécessaires pendant l'opération :</u> Lidocaïne : 0,3 Tétracaïne : 1,6</p> <p>Rq : les écart-types n'ont pas été fournis dans la publication.</p>
Bardocci et al. (2003)¹⁴	<p>Etude comparative de supériorité, randomisée en double-aveugle, monocentrique (Italie).</p> <p>N = 118 Chirurgie de la cataracte.</p> <p>Afin de mettre en évidence une différence en termes de concentration intracamérale de lidocaïne de 3 µg/ml avec une puissance d'étude de 80 % et un risque alpha de 5 % et une différence en termes de douleur de 0,5 sur l'EVA, avec une puissance d'étude de 80 % et un risque alpha de 5 %, il a été estimé nécessaire d'inclure 104 patients. Pour tenir compte des cas pour lesquels les échantillons aqueux sont insuffisants, Il a été prévu d'inclure 118 patients. Onze patients ont été exclus de l'analyse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 % gel (XYLOCAINE 2% gel urétral) (n = 54) ▪ Lidocaïne 4 %, collyre sans conservateur (n = 53) <p>(Double aveugle assuré grâce à un placebo gel (hydroxypropyl methylcellulose) et collyre de NaCl)</p>	<p><u>Groupe Lidocaïne 2 % gel</u> : 1 ml à 20 et 5 min avant la chirurgie.</p> <p><u>Groupe Lidocaïne 4 % collyre</u> : 0,5 ml à 20, 15 et 5 min avant la chirurgie.</p>	<p>Mesure de la concentration de lidocaïne intracamérale.</p> <p>Evaluation de la douleur quelques minutes après la chirurgie (EVA de 0 à 10).</p> <p>Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p>	<p><u>Concentration intracamérale de lidocaïne au début de la chirurgie :</u> Lidocaïne 2 % gel : 27,14 µg/mL (± 13,77) Lidocaïne 4 % collyre : 12,73 µg/mL (± 5,76) (p < 0,001)</p> <p><u>Douleur peropératoire :</u> Lidocaïne 2 % gel : 1,46 (± 2,02) Lidocaïne 4 % collyre : 2,51 (± 2,75) (p = 0,026)</p>

¹⁴ Bardocci A, Lofoco G, Perdicas, S, Ciucci F and Manna L. Lidocaine 2% gel versus lidocaine 4% unpreserved drops for topical anesthesia in cataract surgery: a randomized controlled trial. Ophthalmology 2003;110:144-149.

Etude	Type d'étude Effectif Population étudiée Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux résultats
Thill et al. (2005)¹⁵	Etude comparative de supériorité, randomisée, en double-aveugle, monocentrique (Allemagne) N = 39 yeux (33 patients) Chirurgie de la cataracte. Pas de calcul de l'effectif.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bupivacaïne 0,5 % + Oxybuprocaïne 1 % + Diclofenac, collyre (n = 21) ▪ Lidocaïne 2 %, gel (n = 18) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Bupivacaïne + Oxybuprocaïne + Diclofenac</u> : 4 instillations pendant 30 min avant la chirurgie - <u>Groupe Lidocaïne gel 2 %</u> : 1 application unique topique 15 min avant l'opération <p>En complément pour tous les patients : injection intracamerale de lidocaïne 1 % avant le capsulorhexis.</p>	<p>Evaluation de la douleur pendant l'opération par le chirurgien et par le patient (EVA de 0 à 10).</p> <p>Rq : Pas de détermination du critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p>	<p><u>Douleur peropératoire évaluée par le patient (EVA 0-10) :</u> Lidocaïne 2 % gel : 0,18 (± 0,23) Bupivacaïne + oxybuprocaïne + diclofenac : 0,80 (± 0,97) (p = 0,02)</p> <p><u>Douleur peropératoire évaluée par le chirurgien (EVA 0-10) :</u> Lidocaïne 2 % gel : 0,65 (± 0,31) Bupivacaïne + oxybuprocaïne + diclofenac : 0,89 (± 0,82) NS (p = 0,57)</p>
Amiel et Koch (2007)¹⁶	Etude comparative de supériorité, randomisée, en double-aveugle, monocentrique. N = 100 Chirurgie de la cataracte. Pas de calcul de l'effectif.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorhydrate de tétracaïne 0,5 %, collyre (n = 50) ▪ Lidocaïne 2 %, gel (n = 50) 	<p>1 goutte de proparacaïne avant inclusion dans un des deux groupes puis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Tétracaïne</u> : 1 goutte 5 min avant la chirurgie - <u>Groupe Lidocaïne 2 % gel</u> : un ruban de 2,5 cm 5 min avant la chirurgie 	<p>Evaluation de la douleur peropératoire du patient interrogé 15 min après la chirurgie (échelle de douleur de 0 à 5)</p>	<p><u>Douleur peropératoire (échelle de 0 à 5) :</u> <i>Tetravisc</i> : 0,94 Lidocaïne : 1,02 NS (p = 0,76)</p>

¹⁵ Thill, M., Zeitz, O., Richard, I. & Richard, G. Lidocaine gel versus combined topical anesthesia using bupivacaine, oxybuprocaine and diclofenac eyedrops in cataract surgery. *Ophthalmologica* 2005;219:167-170.

¹⁶ Amiel H and Koch PS. Tetracaine hydrochloride 0.5% versus lidocaine 2% jelly as a topical anesthetic agent in cataract surgery: comparative clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:98-100.

7.1.3 Etudes ouvertes ou en simple-aveugle ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à un autre anesthésique topique (Tableau 2)

Tableau 2 : Résumé des études ouvertes ou en simple-aveugle ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à un autre anesthésique topique :

Etude	Type d'étude Effectif Type de procédure ophtalmique Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux résultats
Barequet et al. (1999)¹⁷	Etude comparative de supériorité, randomisée, en simple aveugle, monocentrique (USA) N = 25 Chirurgie de la cataracte. Pas de calcul de l'effectif	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 %, gel (n = 12) ▪ Tétracaïne 0,5 %, collyre (n = 13) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe lidocaïne gel 2 %</u> : 1 application de 0,635 cm dans le fornix conjonctival 1 min avant la chirurgie - <u>Groupe tétracaïne 0,5 %, collyre</u> : 3 applications toutes les 5 min, commençant 15 min avant la chirurgie. 	La sensation cornéenne a été mesurée avec l'esthésiomètre Cochet – Bonnet avant l'application de tout médicament, 5 min après l'application de l'anesthésique topique, et à la fin de la chirurgie.	<u>Sensation cornéenne (esthésiomètre Cochet-Bonnet) :</u> <i>Avant application :</i> Tétracaïne : 5 Lidocaïne : 6 <i>Après application :</i> 0 pour les deux groupes <i>A la fin de la chirurgie :</i> 0 pour les deux groupes.
Chalam et al. (2009)¹⁸	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, multi-chirurgien (USA), patient et observateur masqué. N = 122 Chirurgie de la cataracte. Pas de calcul de l'effectif.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorhydrate de tétracaïne 0,5 %, collyre (n = 61) ▪ Lidocaïne 2 %, gel (XYLOCAINE 2 %, gel urétral) (n = 61) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe tétracaïne</u> : 0,5 ml - <u>Groupe lidocaïne 2 % gel</u> : 1 ml 5 doses sont appliquées toutes les 5 min, 20 min avant la chirurgie	Evaluation de la douleur peropératoire du patient évalué dans les 10 min après la chirurgie, à l'aide d'une EVA de 0 à 10.	<u>Douleur peropératoire (EVA 0 à 10) :</u> Tétracaïne 0,5 %, collyre : 0,7 (± 0,31) Lidocaïne 2 %, gel : 1,8 (± 0,4) (p < 0,001)
Tsoumani et al. (2010)¹⁹	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, monocentrique (Grèce) N = 51 Chirurgie de la cataracte.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2%, gel + tétracaïne 0,5 %, collyre (n = 24) ▪ Tétracaïne 0,5 %, collyre (n = 27) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe lidocaïne</u> : 0,5 cm de lidocaïne 2 %, gel + 1 goutte de tétracaïne 0,5 %, collyre - <u>Groupe tétracaïne 0,5 %, collyre</u> : 1 goutte de tétracaïne 0,5 % 15 min avant la chirurgie, administration toutes les 5 min.	Evaluation de la douleur du patient en per et post-opératoire, évaluée 1 h après la chirurgie (EVA de 0 à 10).	<u>Douleur (EVA 0-10) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Pendant l'opération :</u> Lidocaïne + tétracaïne : 3,88 (± 2,724) Tétracaïne : 4,19 (± 2,321) NS - <u>En post-opératoire :</u> Lidocaïne + tétracaïne : 1,58 (± 1,666) Tétracaïne : 1,11 (± 1,625) NS

¹⁷ Barequet IS, Soriano E., Green WR and O'Brien TP. Provision of anesthesia with single application of lidocaine 2% gel. J Cataract Refract Surg 1999;25:626-631.

¹⁸ Chalam, K. V., Murthy, R. K., Agarwal, S., Gupta, S. K. & Grover, S. Comparative efficacy of topical tetraVisc versus lidocaine gel in cataract surgery. BMC Ophthalmol 9, 7 (2009).

¹⁹ Tsoumani AT, Asproudis IC and Damigos D. Tetracaine 0.5% eyedrops with or without lidocaine 2% gel in topical anesthesia for cataract surgery. Clin Ophthalmol 2010;4:967-970.

7.1.4 Etudes cliniques ouvertes ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à la lidocaïne à 2 % injectable (Tableau 3)

La lidocaïne injectable est utilisée en pratique par les ophtalmologistes en administration sous-conjonctivale, toutefois, les spécialités de lidocaïne injectables n'ont pas d'AMM pour l'anesthésie au cours des procédures ophtalmiques et leur formulation n'a pas été validée pour une utilisation en ophtalmologie.

Tableau 3 : Résumé des études cliniques ayant comparé la lidocaïne 2 % gel à la lidocaïne 2 % injectable

Etude	Type d'étude Effectif Type de procédure ophtalmique Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère de jugement principal	Principaux résultats
Theocharis et al. (2007)²⁰	Etude comparative de supériorité, non randomisée, ouverte, monocentrique. N = 69 Vitrectomie sans suture Il a été estimé qu'un effectif de 23 patients par groupe était nécessaire pour démontrer une différence dans le niveau de douleur égale à une déviation standard avec une puissance d'étude de 90 % et un risque alpha de 5%.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe A (n = 23) : vitrectomie 25 Gauges sous anesthésie locale (Lidocaïne 2 %, gel sans conservateur : XYLOCAINE, gel urétral, hors AMM) ▪ Groupe B (n = 23) : vitrectomie 23 Gauges sous anesthésie locale (Lidocaïne 2 %, gel sans conservateur : XYLOCAINE, gel urétral, hors AMM) ▪ Groupe C (n = 23) : vitrectomie (23 ou 25 Gauges) sous anesthésie péribulbaire (anesthésique non précisé). 	<p><u>Lidocaïne 2 % gel</u> : administration dans le fornix conjonctival 10 min avant la chirurgie + au début de la chirurgie.</p> <p>Les patients ont reçu 10 mg de morphine et 10-25 mg de dixyrazine per os 1 h avant l'opération sauf si contre-indication.</p>	Mesure de la douleur du patient en peropératoire et post-opératoire (1 jour après la chirurgie) à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) graduée de 0 à 10.	<p><u>Douleur peropératoire (EVA 0-10) :</u></p> <p>Groupe A : 1,56 (± 1,27) Groupe B : 2,04 (± 1,9) Groupe C : 2,3 (± 2,18)</p> <p>NS entre les 3 groupes (p = 0,4)</p>
Carrillo et al. (2004)²¹	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, monocentrique. N = 59 Trabéculéctomie (glaucome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 % gel topique (XYLOCAINE, gel urétral) (n = 30) ▪ Tétracaïne topique + lidocaïne 2 % en injection Sous-ténonienne (n = 29) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Lidocaïne 2 % gel</u> : 0,2 ml dans le fornix inférieur conjonctival 5 min avant la chirurgie, puis dans les deux fornix au début de la chirurgie, plus supplément si requis. 	<p><u>Confort et douleur</u> évalués dans les 2 h suivant la chirurgie grâce à une EVA de 100 mm.</p> <p><u>L'expérience du chirurgien</u>, les mouvements involontaires de l'œil, les douleurs rapportées du patient, le</p>	<p><u>Confort et douleur (EVA 0-100) :</u></p> <p>Lidocaïne gel : 19,8 (± 12,4) Anesthésie SC : 18,3 (± 16,2).</p> <p>NS (p = 0,739)</p> <p><u>Expérience du chirurgien :</u></p>

²⁰ Theocharis IP, Alexandridou A & Tomic Z. A two-year prospective study comparing lidocaine 2% jelly versus peribulbar anaesthesia for 25G and 23G sutureless vitrectomy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 2007;245:1253-1258.

²¹ Carrillo MM, Buys YM, Faingold D & Trope GE. Prospective study comparing lidocaine 2% jelly versus sub-Tenon's anaesthesia for trabeculectomy surgery. Br J Ophthalmol 2004;88:1004-1007.

Etude	Type d'étude Effectif Type de procédure ophtalmique Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère de jugement principal	Principaux résultats
	Estimation d'un effectif de 59 patients pour avoir une puissance de : - 96 % pour l'évaluation du confort et de la douleur pour mettre en évidence une différence de 15 mm avec un risque alpha de 5 % - 82 % pour l'évaluation de l'expérience du chirurgien pour mettre en évidence une différence de 0,5 avec un risque alpha de 5 %.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Anesthésie en injection SC</u> : tétracaïne 0,5 % topique, puis lidocaïne 2 % injectée avec une aiguille de 30G en sous-conjonctivale dans la zone chirurgicale. 	<p>volume d'anesthésique utilisé, les battements des paupières, les complications relevées étaient regroupées dans un score de 5 points qualifiant l'expérience chirurgicale (estimation générale de 0 très mauvaise à 4 excellente).</p> <p>Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p>	<p>Lidocaïne gel : 3,8 (± 0,6) Anesthésie SC : 3,6 (± 0,7) NS (p = 0,328)</p>
Kozak et al. (2005) ²²	<p>Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte (analyste statisticien masqué), monocentrique</p> <p>N = 28 Injection intravitréenne (IVT) de médicament avec une aiguille de 30 ou 27,5 Gauges.</p> <p>Pas de calcul de l'effectif.</p>	<p>Groupe 1 croisé (n = 12) : Lidocaïne 2 % en injection sous-conjonctivale (SC) PUIS lidocaïne 2 %, gel topique (XYLOCAINE, gel urétral).</p> <p>▪ Groupe 2 en parallèle (n = 16) : lidocaïne 2 % en inj. SC (n = 8) OU lidocaïne 2 %, gel topique (XYLOCAINE, gel urétral) (n = 8)</p>	<p>▪ Groupe croisé : 1^{ère} IVT sous lidocaïne 2 % en SC (aiguille de 25G), après 2 gouttes de proparacaine 0,5 %</p> <p>puis, 1 à 2 mois après, 2^{ème} IVT sous gel de lidocaïne 2 %, administré sur la surface oculaire pour former une couche stable et laissé pendant 5 min.</p> <p>▪ Groupe parallèle : IVT de triamcinolone à l'aide d'une aiguille de 27,5 Gauges, 8 patients ont reçu la lidocaïne en SC, et 8 le gel urétral XYLOCAINE.</p>	<p>Evaluation de la douleur pendant l'IVT à l'aide d'une EVA de 0 à 10.</p>	<p><u>Douleur pendant l'IVT (0 à 10) :</u></p> <p>Groupe croisé : Lidocaïne SC : 1,83 (± 0,75) XYLOCAINE gel : 1,58 (± 0,68) NS (p 0,67)</p> <p>Groupe en parallèle : Lidocaïne SC : 1,83 ± 0,75 XYLOCAINE gel : 1,58 (± 0,68) NS (p = 0,82)</p>
Friedman et al. (2006) ²³	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, monocentrique.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 %, gel topique (n = 52) ▪ Lidocaïne 2 % en injection SC (n = 48) 	Une goutte de chlorhydrate de proparacaine 0,5 % dans le cul de sac conjonctival pour les deux groupes de patients.	Evaluation de la douleur 15 minutes après l'injection intravitréenne grâce à une EVA de 0 à 10	<p><u>Douleur après IVT (0 à 10) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lidocaïne gel : 2,6 (±1,7) - Lidocaïne SC : 3,3 (±1,9)

²² Kozak I, Cheng L & Freeman WR. Lidocaine gel anesthesia for intravitreal drug administration. Retina 2005;25:994-998.

²³ "Brief report": Friedman SM & Margo C E. Topical gel vs subconjunctival lidocaine for intravitreal injection: a randomized clinical trial. Am. J. Ophthalmol. 2006;142:887-888.

Etude	Type d'étude Effectif Type de procédure ophtalmique Calcul de l'effectif	Traitements étudiés	Schémas thérapeutiques	Critère de jugement principal	Principaux résultats
	N = 100 Injection intravitréenne de triamcinolone (aiguille de 27G). Estimation de 44 patients par groupe pour avec une puissance d'étude de 80 % en tenant compte d'un risque alpha bilatéral de 5 % et d'un ratio de 0,6 entre les traitements.		<u>Groupe Lidocaïne gel</u> : gel placé sur l'œil avant l'injection. <u>Groupe Lidocaïne SC</u> : une aiguille de 30G était utilisée pour délivrer 0,2 à 0,4 ml près du limbus. Les IVT ont été réalisées dans les 30 secondes suivant l'application de l'anesthésique.		NS (p = 0,1)
Oksuz et al. (2005)²⁴	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, monocentrique. N = 54 Ptérygion primaire (excision de la lésion et autogreffe conjonctivale).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 %, gel topique (XYLOCAINE, gel urétral, hors AMM) (n = 26) ▪ Lidocaïne 2 % en injection SC (n = 28) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Lidocaïne 2 % solution en SC</u> : 1 ml + 0,125 épinéphrine, injecté en sous-conjonctivale avec une aiguille de 27G sous le ptérygion ▪ <u>Lidocaïne 2 % gel</u> : 1 ml de appliqués en topique dans le fornix conjonctival inférieur 5 min avant la chirurgie, et toutes les 10 min pendant l'opération. 	Evaluation de la douleur à l'administration de l'anesthésique et durant l'opération grâce à une EVA graduée de 0 à 10 Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.	<u>Douleur peropératoire (EVA 0-10)</u> : Lidocaïne SC : 3,96 (±0,95). Lidocaïne gel : 4,0 (±1,01) NS (p = 0,55) <u>Douleur à l'administration (EVA 0-10)</u> : Lidocaïne gel : 0,92 ± 0,56 Lidocaïne SC : 4,26 ± 1,18 (p = 0,01)
Li et al. (2003)²⁵	Etude comparative de supériorité, randomisée, ouverte, monocentrique. N = 57 Incision ou un curetage d'un chalazion. Pas de calcul de l'effectif.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne 2 %, gel (n = 28) ▪ Lidocaïne 2 % en injection SC (n = 29) 	1,5 ml de Lidocaïne 2 % ont été appliqués ou injectés autour du chalazion, à 1 cm de diamètre approximativement. Le gel a été appliqué sur la surface de la peau et sur la conjonctive palpébrale également. Ceci 5 min avant l'opération.	Evaluation de la douleur pendant l'opération (EVA de 0 à 100). Evaluation de la douleur à l'administration de l'anesthésique (EVA de 0 à 100). Rq : Pas de détermination d'un critère de jugement principal. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.	EVA 0 à 100 : <u>Douleur pendant la chirurgie</u> : Lidocaïne gel : 57,0 (± 31,7) Lidocaïne SC : 95,6 (± 49,9) (p = 0,001) <u>Douleur à l'administration</u> : Lidocaïne gel : 5,5 (±11,7) Lidocaïne SC : 47,0 (± 26,6) (p = 0,000)

²⁴ "Abstract": Oksuz H & Tamer C. Efficacy of lidocaine 2% gel in pterygium surgery. Acta Ophthalmol Scand 2005;83:206-209.

²⁵ Li RTH. Lai JSM, Ng JSK et al. Efficacy of lignocaine 2% gel in chalazion surgery. Br J Ophthalmol 2003;87:157-159.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études cliniques présentées.

07.3 Tolérance

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont l'hyperémie conjonctivale, les modifications de l'épithélium cornéen, les céphalées et la sensation de brûlure au moment de l'application.

Des affections cornéennes telles qu'une kératite ponctuée superficielle ou un œdème cornéen peuvent être observés après une application de courte durée du gel ophtalmique en vue d'une anesthésie topique.

La cornée peut être endommagée par l'application prolongée de gel ophtalmique anesthésique. »

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

Le laboratoire a fourni 14 études cliniques de supériorité issues de la littérature ayant comparé un gel de lidocaïne à 2 % par rapport à d'autres anesthésiques administrés par voie topique (forme collyre) ou injectable. Dans certaines de ces études, il était précisé que c'était la spécialité XYLOCAINE 2 %, gel urétral qui était utilisé. Les patients inclus étaient éligibles à une chirurgie oculaire, principalement la chirurgie de la cataracte (6 études). Les autres interventions étaient l'excision d'un ptérygion (2 études), l'injection intravitréenne d'un médicament (2 études), la chirurgie bilatérale d'un strabisme (1 étude), la vitrectomie (1 étude), la trabéculéctomie chez un glaucomateux (1 étude), l'excision d'un chalazion (1 étude). La douleur ou l'inconfort en per- ou post-opératoire a été évaluée par le patient et/ou le chirurgien à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 10 sauf une étude avec une EVA de 0 à 100). Dans une étude, versus lidocaïne 4 % collyre, le critère de jugement principal était la concentration intracaméculaire de lidocaïne.

Cinq études d'efficacité de supériorité randomisées en double-aveugle ont comparé le gel de lidocaïne 2 % à un autre traitement topique, dont 3 études versus tétracaïne 0,5 % en collyre, 1 étude versus lidocaïne 4 % en collyre et 1 étude versus bupivacaïne 0,5 % + oxybuprocaïne 1 % en collyre. La bupivacaïne n'est pas disponible en France. Les résultats ont été les suivants :

- Versus tétracaïne 0,5 %, collyre, 2 études sur 3 n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes en termes de douleur et d'inconfort. Dans la 3^{ème} étude, la douleur et l'inconfort (EVA de 0 à 10) ont été significativement plus faibles dans le groupe lidocaïne 2 % gel : 2,6 versus 5,3 avec la tétracaïne pour la douleur ($p = 0,01$) et 3,2 versus 6,2 avec la tétracaïne pour l'inconfort ($p = 0,01$).
- Versus lidocaïne 4 %, collyre (pas d'AMM en France), la concentration intracaméculaire de lidocaïne a été plus importante avec le gel de lidocaïne 2 % et la douleur peropératoire plus faible.
- Versus bupivacaïne 0,5 % (pas d'AMM en France) + oxybuprocaïne 1 % en collyre, la douleur peropératoire (EVA 0 à 10) a été plus faible avec la lidocaïne 2 %, gel : 0,18 ($\pm 0,23$) versus 0,80 ($\pm 0,97$) avec l'association ($p = 0,02$).

Trois études d'efficacité de supériorité, randomisées, ouvertes, ont comparé la lidocaïne 2 %, gel à la tétracaïne 0,5 %, collyre, dont une étude dans laquelle la lidocaïne était associée avec le collyre de tétracaïne 0,5 %. Dans les deux études ayant évalué la lidocaïne en monothérapie, les résultats n'ont pas été homogènes. Dans une 3^{ème} étude aucune différence significative n'a été mise en évidence, dans la 2^{ème} étude, la douleur a été plus faible dans le groupe tétracaïne 0,5 % collyre.

Dans six études d'efficacité de supériorité, randomisées, ouvertes, la lidocaïne 2 %, gel a été comparée à la lidocaïne 2 %, collyre en injection sous-conjonctivale (3 études), en injection sous-ténonienne, à une anesthésie péribulbaire (1 étude, anesthésique non précisé pour l'anesthésie

péribulbaire), ou à l'association lidocaïne 2 % injectable + tétracaïne 0,5 %, collyre (1 étude). Les résultats sont les suivants :

- Versus la lidocaïne 2 % en injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne, aucune différence significative en termes de douleur (EVA de 0 à 10) n'a été observée entre les groupes dans les deux études ayant inclus des patients devant recevoir un traitement par IVT et dans l'étude ayant inclus des patients traités pour un ptérygion, Dans l'étude réalisée chez des patients devant être traités pour un chalazion, la douleur peropératoire (EVA 0 à 100) a été plus faible avec la lidocaïne en gel qu'avec l'injection sous-conjonctivale : 57,0 (\pm 31,7) versus 95,6 (\pm 49,9) respectivement ($p = 0,001$).
- Versus lidocaïne 2 % injectable + tétracaïne 0,5 %, collyre, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur la douleur et le confort (EVA de 0 à 100).

Des résultats, qui doivent être considérés à titre exploratoire, suggèrent une rémanence d'effet plus importante par rapport à la voie topique (concentration intracaméculaire plus importante avec le gel de lidocaïne 2 % qu'avec le collyre de lidocaïne 4 %) et un nombre d'instillations supplémentaire d'un autre anesthésique plus faible avec le gel de lidocaïne qu'avec la tétracaïne en collyre.

► Tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont l'hyperémie conjonctivale, les modifications de l'épithélium cornéen, les céphalées et la sensation de brûlure au moment de l'application.

Des affections cornéennes telles qu'une kératite ponctuée superficielle ou un œdème cornéen peuvent être observés après une application de courte durée du gel ophtalmique en vue d'une anesthésie topique.

La cornée peut être endommagée par l'application prolongée de gel ophtalmique anesthésique.

► Discussion

Toutes les études ont été réalisées avec un comparateur actif dans la mesure où il n'était pas possible d'opérer les patients sans anesthésie. Globalement, les études ont montré une efficacité du gel de lidocaïne 2 % en termes de réduction de la douleur et/ou de l'inconfort, toutefois, ces données ne permettent pas de conclure à sa supériorité par rapport aux autres types d'anesthésie pratiquées, qu'elles soient faites par voie topique ou par voie sous-conjonctivale ou péribulbaire, en raison :

- de la faible qualité méthodologique de ces études monocentriques, pour la plupart, ouvertes, sur de petits effectifs, sans calcul de l'effectif nécessaire à la démonstration d'une supériorité avec une puissance d'étude suffisante, sans détermination d'un critère de jugement principal lorsque plusieurs critères de jugement ont été évalués et en cas de critères de jugement multiples, sans mesure de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests,
- de l'absence d'études ayant spécifiquement évalué la spécialité OPHTESIC (lidocaïne),
- de l'utilisation d'un gel urétral de lidocaïne non adapté à une utilisation en ophtalmologie,
- de la variabilité des procédures employées,
- de la démonstration d'une supériorité pour 5 études sur les 14 présentées,
- des résultats non homogènes des études comparativement aux anesthésiques topiques, notamment la tétracaïne,
- de l'absence de différence significative par rapport à la lidocaïne 2 % injectable dans 5 des 6 études présentées,

L'intérêt potentiel du gel de lidocaïne qui permettrait d'augmenter la rémanence de l'effet anesthésique, diminuer les applications et diminuer la nécessité de recourir à un anesthésique complémentaire en collyre ou en injection sous-conjonctival reste à confirmer.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OPHTESIC (lidocaïne) sur la morbidité par rapport aux autres traitements anesthésiques notamment les collyres.

En conséquence, OPHTESIC contribue au même titre que les autres procédures d'anesthésie ophtalmique, à la couverture du besoin médical identifié.

07.5 Programme d'études

Néant.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cas de la chirurgie de la cataracte, on a recours à toutes les modalités d'anesthésie³ :

- l'anesthésie locorégionale péribulbaire (technique de référence) ou rétrobulbaire
- l'anesthésie locale : anesthésie sous-ténonienne, anesthésie topique par instillation d'un collyre de tétracaïne ou d'oxybuprocaïne et anesthésie topique dite « améliorée » par des techniques d'instillation préopératoire de gel de lidocaïne, par injection intracaméculaire de lidocaïne pour insensibiliser l'iris ou par injection intracaméculaire ou administration locale d'un produit viscoélastique contenant de la lidocaïne (dispositif médical VISTHESIA), la combinaison de ces différentes techniques étant possible pour obtenir une analgésie optimale.

En cas d'anesthésie locale, une sédation par voie orale ou injectable est parfois associée dans le but de réduire la douleur, l'anxiété ou l'inconfort.

Lors de la chirurgie du glaucome, l'anesthésie est obtenue par anesthésie loco-régionale généralement, une anesthésie générale pouvant être réalisée si besoin⁵.

Les injections intravitréennes sont réalisées sous anesthésies locales⁶.

La chirurgie du strabisme est généralement pratiquée sous anesthésie générale, une anesthésie locorégionale peut cependant être utilisée chez l'adulte ou l'adolescent⁷.

Pour la chirurgie du ptérygion, l'anesthésie est généralement locale ou loco-régionale, une anesthésie générale pouvant être envisagée également⁸.

Pour la chirurgie du chalazion, l'anesthésie est purement locale pour des interventions de courte durée (lidocaïne à 2 %). Elle est loco-régionale (mélange en quantité égale de lidocaïne 2 % et de bupivacaïne 0,5 %) associée à une sédation intra-veineuse en cas d'intervention complexe ou de longue durée. Exceptionnellement, l'anesthésie est générale chez l'enfant ou le pusillanime⁹.

Pour la vitrectomie, l'anesthésie oculaire est principale obtenue par anesthésie loco-régionale principalement. Une anesthésie générale est également possible¹⁰.

A ce jour les spécialités autorisées pour l'anesthésie topique au cours des procédures ophtalmiques sont uniquement sous forme de collyre (chlorhydrate de tétracaïne et chlorhydrate d'oxybuprocaïne). Dans la pratique, les ophtalmologistes utilisent aussi le gel urétral de lidocaïne à 2 % XYLOCAINE et la lidocaïne 2 % injectable ou d'autres anesthésiques injectables qui n'ont pas d'AMM spécifique dans l'anesthésie loco-régionale oculaire et qui n'ont pas été formulés pour une utilisation en ophtalmologie.

Place d'OPHTESIC (lidocaïne) dans la stratégie thérapeutique :

OPHTESIC (lidocaïne 2 %, gel) est une alternative aux collyres anesthésiques, dans le cadre de l'anesthésie au cours des procédures ophtalmiques.

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 procédures ophtalmiques telles que les chirurgies de la cataracte et du glaucome nécessitent le recours à une anesthésie locale notamment topique.
- ▶ OPHTESIC 20 mg/g (lidocaïne) entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est une alternative aux autres traitements anesthésiques dans le cadre des procédures ophtalmiques.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- des conséquences potentiellement graves des maladies ophtalmiques nécessitant une intervention chirurgicale ou une injection intravitréenne et de l'altération de la qualité de vie qu'elles peuvent engendrer,
- de leur prévalence importante notamment pour les chirurgies du glaucome et du cristallin,
- du besoin médical en anesthésiques oculaires partiellement couvert par des collyres anesthésiques, l'utilisation hors AMM du gel urétral de lidocaïne 2 % XYLOCAINE et d'anesthésiques injectables,
- d'une sous-utilisation des anesthésiques topiques en France pour la chirurgie de la cataracte selon les constatations faites par l'UNCAM qui a saisi la HAS pour définir les indications et les non-indications des différentes procédures d'anesthésie pour cette chirurgie au détriment de l'anesthésie locale par des traitements topiques,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (éviter les anesthésies loco-régionales qui nécessitent un anesthésiste, moindre recours à une anesthésie complémentaire au cours de la chirurgie),
- de la réponse au besoin identifié, au même titre que les autres types d'anesthésie en l'absence de démonstration probante d'une supériorité du gel de lidocaïne 2 %,

OPHTESIC 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 OPHTESIC 20 mg/g (lidocaïne), gel ophtalmique en récipient unidose, est important dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des résultats non homogènes obtenus dans les différentes études ayant comparé un gel de lidocaïne 2 % à un collyre anesthésique (tétracaïne ou oxybuprocaine),
- du faible niveau de preuve des études présentées,
- de l'absence d'études ayant spécifiquement évalué la spécialité OPHTESIC (lidocaïne), celles-ci ayant été réalisées avec le gel urétral de lidocaïne 2 % XYLOCAINE ou un gel dont l'origine n'a pas été précisé,
- de l'absence de démonstration probante d'un moindre recours à des instillations ou des injections supplémentaires d'anesthésique au cours de la procédure ophtalmique,
- du besoin médical partiellement couvert dans l'anesthésie ophtalmique topique, par les anesthésiques en collyres et le gel urétral de lidocaïne 2 % XYLOCAINE,

OPHTESIC 20 mg/g (lidocaïne), gel ophtalmique en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux collyres anesthésiques dans l'anesthésie topique au cours des procédures ophtalmiques.

09.3 Population cible

La population cible de OPHTESIC 20 mg/g gel ophtalmique en récipient unidose a été définie par les patients traités chirurgicalement dans le cadre de procédures ophtalmiques, principalement pour ce qui concerne la cataracte et le glaucome :

CATARACTE

Selon des études épidémiologiques, la cataracte touche en France plus de 20 % de la population après 65 ans et plus de 60 % après 85 ans.

L'opération de la cataracte est actuellement l'opération la plus pratiquée en France et s'adresse essentiellement à une population âgée. Le nombre total de cataractes est en constante augmentation depuis 2012, atteignant 760 548 en 2014 (données du PMSI). Cette augmentation, due principalement au vieillissement de la population (3 % entre 2013 et 2014).

Le nombre d'interventions de la cataracte, était d'environ 830 000 en 2017 ²³.

GLAUCOME

Selon des études épidémiologiques, le glaucome touche 1 à 2 % de la population de plus de 40 ans et environ 10 % après 70 ans.

Il pourrait toucher 2 millions de personnes en 2020 en France (source HAS).

L'étude de Bron et al. 24 publiée en 2017 référence les procédures chirurgicales du glaucome en France ayant été effectuée entre 2005 et 2014. Un total de 203 570 procédures a ainsi été comptabilisé (hospitalisation en ambulatoire ou non, confondues), soit une moyenne d'environ 20 000 procédures par an.

Ainsi, en tenant compte de ces différents types d'intervention chirurgicale, le nombre de procédures ophtalmiques susceptibles d'utiliser OPHTESIC 20mg/g gel ophtalmique en récipient unidose serait d'environ 850 000.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Néant.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 19 février 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 15 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OPHTESIC 20 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose</u> 1 tube de 3,5 g (CIP : 34009 301 877 1 5) 20 tubes de 3,5 g (CIP : 34009 550 682 8 0) 100 tubes de 3,5 g (CIP : 34009 550 682 9 7)
Demandeur	HORUS PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	07/08/2019 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01HA07