

# LES PREUVES CLINIQUES N'ÉTAIENT PAS L'UTILISATION DE LA BUPIVACAÏNE LIPOSOMALE : LES PATIENTS NE DISPOSENT PAS D'UN CONTRÔLE ADÉQUAT DE LA DOULEUR POSTOPÉRATOIRE

Réaction à trois publications parues dans *Anesthesiology*, volume 134, numéro 2, février 2021

David Schaffner, PhD

## La fenêtre des 72 heures pour la douleur postopératoire

La douleur postopératoire continue d'être mal prise en charge chez une part étonnante de patients ; elle est en outre associée à de nombreux résultats cliniques négatifs rapportés par le patient, ainsi que sur les plans de la santé et de l'économie.<sup>1,2</sup> De plus, il a été montré de façon récurrente que la douleur aiguë mal contrôlée après une intervention chirurgicale est un facteur prédictif du développement de douleurs chroniques. Des mesures péri-opératoires analgésiques/anesthésiques plus efficaces peuvent contribuer à prévenir les conséquences néfastes d'une douleur mal contrôlée, notamment son évolution vers une douleur chronique et la dépendance aux opioïdes qui y est associée.

Le contrôle de la douleur après une intervention chirurgicale est une priorité à la fois pour le patient et pour le médecin. Le contrôle de la douleur postopératoire permet d'accélérer le rétablissement du patient et de réduire les risques de complications, telles que pneumonie, caillots sanguins et dépendance aux opioïdes. La douleur doit être prise en charge avec soin, le patient et le soignant devant collaborer pour élaborer le plan d'action approprié. La douleur postopératoire dépasse souvent la durée de l'analgésie obtenue au moyen de l'administration unique d'un anesthésique local comme le chlorhydrate de bupivacaïne, qu'il s'agisse d'un bloc nerveux péri-articulaire ou d'un bloc nerveux en injection unique. Les techniques multimodales actuelles permettent généralement un contrôle adéquat

de la douleur pendant les 24 premières heures environ. Toutefois, un effet de rebond significatif peut se produire lorsque l'effet de ces méthodes s'estompe (souvent lorsque le patient quitte rapidement un établissement après une chirurgie ambulatoire).

La possibilité de prolonger la durée de l'analgésie jusqu'à 72 heures et plus afin d'éviter l'effet de rebond est un objectif de longue date. Divers adjuvants ont été proposés, mais actuellement, aucun n'a été approuvé pour prolonger l'analgésie au-delà de 24 heures.<sup>3-6</sup>

La bupivacaïne liposomale a été développée dans le but d'atteindre la durée recherchée de 72 heures d'analgésie postopératoire.<sup>7-8</sup> Les fabricants espéraient y parvenir en encapsulant la bupivacaïne standard dans des liposomes porteurs afin d'obtenir une libération prolongée. En théorie, une libération prolongée de la bupivacaïne serait ainsi possible. Les données pharmacocinétiques montrent que la libération lente de la bupivacaïne à partir des liposomes porteurs peut être détectée pendant 48 heures et plus. Cependant, la durée de l'effet analgésique ne peut être déduite du temps pendant lequel la bupivacaïne est détectable dans le sang. La littérature relative aux avantages supposés de l'encapsulation liposomale n'a pas étayé l'hypothèse d'une durée prolongée de l'analgésie.

De nombreux rapports dans la littérature soumise à comitè de relecture ne montrent aucune différence clinique entre la bupivacaïne liposomale et la bupivacaïne standard en ce qui concerne la durée de l'analgésie - les deux formes ne permettent que 24 heures environ d'analgésie postopératoire.<sup>9-11</sup>

## Publications récentes relatives à la bupivacaïne liposomale

En février 2021, trois articles relatifs à l'utilisation de la bupivacaïne liposomale ont été publiés dans *Anesthesiology*. Il s'agit de deux articles de revue des auteurs principaux Nasir Hussain, M.D., et Brian M. Ilfeld, M.D., ainsi que d'un éditorial de Mary Ellen McCann, M.D. Ces publications ont confirmé ce que j'ai observé lors des évaluations en contexte réel de la bupivacaïne liposomale, à savoir qu'il n'y a aucun avantage clinique à utiliser la bupivacaïne liposomale par rapport à la bupivacaïne standard.

*Perineural Liposomal Bupivacaine Is Not Superior to Nonliposomal Bupivacaine for Peripheral Nerve Block Analgesia* est une méta-analyse de neuf essais (englobant un total de 619 patients). L'étude a révélé que bien que la différence moyenne de l'aire sous la courbe (AUC) pour les scores de la douleur au repos soit statistiquement en faveur de la bupivacaïne liposomale, cette différence n'atteignait pas le seuil de signification clinique. Il est important de noter que lorsque la seule étude commanditée par l'industrie a été exclue, la différence entre les deux groupes est devenue non significative.

Cette constatation est particulièrement troublante pour moi, car j'ai personnellement participé à de nombreuses études commanditées par l'industrie, qui disposaient des contrôles appropriés pour atténuer toute source de biais éventuelle. Il convient de noter que des résultats favorables pour la bupivacaïne liposomale dans des études commanditées par l'industrie ont également été rapportés par d'autres investigateurs.<sup>12-13</sup>

Les auteurs ont conclu que :

**« La bupivacaïne liposomale péri-neurale a apporté une amélioration statistiquement significative, mais sans importance sur le plan clinique, de l'AUC des scores de la douleur postopératoire, par rapport à un anesthésique local ordinaire. »**

*Clinical Effectiveness of Liposomal Bupivacaine Administered by Infiltration or Peripheral Nerve Block to Treat Postoperative Pain* est une revue systématique de tous les essais randomisés contrôlés (76 essais) impliquant l'administration clinique de bupivacaïne liposomale pour contrôler la douleur postopératoire. Selon les auteurs, 35 à 40 % des essais randomisés contrôlés inclus dans la revue présentaient des preuves d'un risque élevé ou des réserves concernant des biais. Les sources de biais mises en évidence sont notamment la comparaison entre une dose maximale de bupivacaïne liposomale et une dose sous-maximale de bupivacaïne.

Une autre source de biais est l'utilisation de l'AUC comme outil statistique. L'AUC est connue pour être plus susceptible de présenter une différence significative que le temps individuel, ce qui donne l'impression d'une durée prolongée alors que ce n'est pas le cas. En outre, les AUC n'ont pas été déterminées exclusivement à partir des scores de la douleur réels, mais plutôt à l'aide de la « méthode d'imputation de la pire fenêtre d'observation reportée + dernière observation reportée ('wWOCF + LOCF') » qui, selon la FDA, peut donner lieu à « un effet positif exagéré, biaisé en faveur du traitement ».<sup>14</sup> Il a également été signalé que sur les 76 essais randomisés contrôlés, 30 n'étaient pas été enregistrés ou ont été enregistrés après l'inclusion, ce qui constitue un risque majeur d'erreurs de type 1, à savoir trouver une différence alors qu'il n'en existe aucune.

Le sujet du biais dans les essais commandités par l'industrie a été soulevé dans cette publication également ; les auteurs soulignent que la bupivacaïne liposomale s'est avérée supérieure aux comparateurs dans 46 % des essais qui ont déclaré être financés par des sources industrielles,<sup>12-15</sup> et concluent :

**« La prépondérance de la preuve ne permet pas d'étayer l'utilisation systématique de la bupivacaïne liposomale par rapport aux anesthésiques locaux standard. »**

Enfin, dans un éditorial intitulé *Liposomal Bupivacaine - Effective, Cost-effective, or (Just) Costly?*, le Dr McCann a résumé les deux articles précédents et y a ajouté son propre point de vue. Le Dr McCann a présidé l'Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee de la FDA, les 14 et 15 février 2018. Ce comité a donné son avis sur la NDA (New Drug Application) pour une indication de la bupivacaïne liposomale étendue aux blocs nerveux. Le Dr McCann a déclaré qu'elle n'était pas surprise par les conclusions des deux autres auteurs à la lumière des premières études réalisées en vue de l'approbation réglementaire de la bupivacaïne liposomale en 2006.<sup>16-17</sup> À cette époque, le fabricant a soumis cinq études de phase 2 contrôlées par comparateur actif et trois études de phase 3 contrôlées par comparateur actif, ayant la bupivacaïne non liposomale comme comparateur. Aucune de ces huit études n'a mis en évidence de différence clinique ou statistique entre les deux formulations.

N'ayant pas réussi à démontrer un avantage par rapport à la bupivacaïne non liposomale, le promoteur a présenté, en 2009, deux essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo montrant l'efficacité de la bupivacaïne liposomale par rapport au placebo. Bien que la bupivacaïne liposomale ne soit pas plus efficace

que la bupivacaïne non liposomale, la Food and Drug Administration a approuvé, en 2011, l'infiltration de bupivacaïne liposomale au site opératoire afin de soulager la douleur postopératoire lors d'une hémorroïdectomie et d'une bunionectomie.<sup>17</sup> Il convient de noter qu'un promoteur doit prouver la sécurité et l'efficacité de base pour obtenir l'approbation de la FDA, et non pas la supériorité par rapport aux traitements existants. Par conséquent, une approbation de la FDA n'est pas nécessairement une indication de meilleurs résultats cliniques par rapport aux traitements existants.

Le Dr McCann attire l'attention sur la vaste campagne de marketing agressive entreprise par le fabricant de la bupivacaïne liposomale peu après l'approbation de la FDA. Il a été allégué que les efforts de marketing, plutôt que les données cliniques, ont pu être à l'origine de l'adoption généralisée de la bupivacaïne liposomale. Le Dr McCann souligne également qu'une dose unique de bupivacaïne liposomale coûte 334 \$, contre 3 \$ pour la bupivacaïne non liposomale.<sup>18-20</sup>

L'auteur conclut :

« En cette époque d'austérité médicale, où l'on met en balance les avantages et les coûts des médicaments onéreux, nous pourrions espérer que les médicaments coûteux nouvellement approuvés représentent au moins une amélioration par rapport aux médicaments bon marché existants. »

---

## Regarder vers l'avenir

Les anesthésiques locaux injectables à action prolongée présentent un intérêt considérable pour la communauté médicale et scientifique. Les chercheurs ont suggéré que la réponse inflammatoire qui suit la chirurgie pourrait être responsable de l'atténuation de l'efficacité des anesthésiques locaux à libération prolongée. Il est bien documenté que le pH autour d'un site opératoire diminue considérablement à la suite de la réponse inflammatoire du corps. On suppose qu'une baisse du pH entraîne une stagnation extracellulaire de la bupivacaïne liposomale, qui ne peut alors avoir l'effet analgésique souhaité.<sup>21</sup> Plusieurs entreprises investissent dans des technologies qui modulent le pH autour des sites chirurgicaux afin que les anesthésiques locaux puissent atteindre une puissance optimale.<sup>22</sup> J'attends avec impatience des essais cliniques solides qui puissent démontrer la sécurité et l'efficacité de ces produits, car tout produit qui aide les patients à gérer leur douleur postopératoire est un progrès médical.

Je suis particulièrement enthousiaste à l'égard des nouvelles technologies qui s'éloignent complètement des approches pharmacologiques en proposant des traitements basés sur l'énergie afin d'offrir des durées d'analgésie encore plus longues.

---

## Solutions cliniquement prouvées dans le traitement de la douleur postopératoire

Les lacunes de la bupivacaïne liposomale possèdent un véritable impact humain, car les patients souffrent de douleurs postopératoires. Une analgésie prolongée, d'une durée de 72 heures ou plus, est essentielle pour obtenir des résultats positifs pour le patient et réduire le risque de dépendance aux opioïdes.

Les blocs continus par cathéter ont prouvé qu'ils permettaient d'obtenir une durée d'analgésie allant jusqu'à cinq jours ou plus et qu'ils pouvaient être titrés afin d'offrir une prise en charge sûre et efficace de la douleur postopératoire. Comme le Dr Hussain l'a déclaré dans son article :

« Les praticiens qui recherchent une analgésie prolongée doivent envisager d'autres modalités éprouvées, notamment les blocs continus par cathéter et les adjuvants aux anesthésiques locaux »<sup>20,23</sup>

Tant que la science médicale continuera de progresser et de découvrir de nouvelles solutions innovantes, je continuerai à plaider pour des solutions cliniquement éprouvées qui aident les patients souffrant de douleur postopératoire.

---

## Biographie de l'auteur

David Schaffner, PhD, est Clinical Affairs Manager chez Avanos Medical, le fabricant de la pompe ON-Q<sup>®</sup> de gestion de la douleur. Il travaille depuis plus de 40 ans dans le domaine de la gestion de la douleur aiguë, des diagnostics cliniques et des dispositifs médicaux.

**RÉFÉRENCES :** 1. Rawal, Narinder, Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*; March 2016 - Volume 33 - Issue 3 - p 160-171 2. Nalini Vadivelu, MD Sukanya Mitra, MD, and Deepak Narayan, MD: Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med* ;2010 Mar; 83(1): 11-25. 3. Hussain N, Grzywacz VP, Ferreri CA, Atrey A, Banfield L, Shaparin N, Vidyathanan A: Investigating the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthesia in brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42:184-96 4. Abdallah FW, Brull R: Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110:915-25 5. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, Fournier N, Abdallah FW: Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: Systematic review and indirect meta-analysis. *Anesth Analg* 2019; 128:543-54 84. 6. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes ML, Atrey A, Shaparin N, Sawyer TR, Vidyathanan A: Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2018; 65:194-206 7. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K: A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty. *Knee* 2012; 19:530-6 27. 8. Abildgaard JT, Chung AS, Tokish JM, Hattrup SJ: Clinical efficacy of liposomal bupivacaine: A systematic review of prospective, randomized controlled trials in orthopaedic surgery. *JBJS Rev* 2019; 7:e8 9. Ilfeld BM, Gabriel RA, Eisenach JC: Liposomal bupivacaine infiltration for knee arthroplasty: Significant analgesic benefits or just a bunch of fat? *Anesthesiology* 2018; 129:623-6 10. Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, Strickland LH, Trivella M, Murray D, Pandit HG: Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD011419 11. Abildgaard JT, Chung AS, Tokish JM, Hattrup SJ: Clinical efficacy of liposomal bupivacaine: A systematic review of prospective, randomized controlled trials in orthopaedic surgery. *JBJS Rev* 2019; 7:e8 12. Hadley, AP Dine Where is the evidence? A critical review of bias in the reporting of clinical data for Exparel: a liposomal bupivacaine formulation RM - *Journal of Clinical Research & ...*, 2014 - OMICS Publishing Group 13. Hussain, N: The mornings after—periarticular liposomal bupivacaine infiltration does not improve analgesic outcomes beyond 24 hours following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Region Anesthesia and Pain Medicine* 2020, Vol 46, Issue 1. 14. O'Neill RT, Temple R: The prevention and treatment of missing data in clinical trials: An FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:550-4. 15. Viscusi ER, Candiotti KA, Onel E, Morren M, Ludbrook GL: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:616-22 16. Food and Drug Administration: NDA 022496, S009, EXPAREL assessment of efficacy data of studies submitted in support of sNDA. February 15, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/media/111376/download>. Accessed November 20, 2020. 17. Food and Drug Administration: In brief: FDA approves new use of Exparel for nerve block pain relief following shoulder surgeries. April 16, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fdaapproves-new-use-exparel-nerve-block-pain-relief-following-shoulder-surgeries>. Accessed November 5, 2020. 18. OpenPaymentsData.CMS.gov: Pacira Pharmaceuticals Incorporated. 2020. Available at: <https://openpaymentsdata.cms.gov/company/100000000135>. Accessed November 5, 2020. 19. Exparel: EXPAREL is a cost-effective option for postsurgical pain Management in the hospital and ambulatory (outpatient) settings. 2020. Available at: <https://www.exparel.com/hcp/value/total-hip-arthroplasty> 20. Pacira Biosciences, Inc.: News release Pacira reports record fourth quarter and news-release-details/pacira-reports-record-fourth-quarter-and-full-year-revenues. 2020. Available at: <https://investor.pacira.com/news-releases/revenues-0>. Accessed November 5, 2020. 21. Sun C, Zhang X, Song F, Zhao Z, Du R, Wu S, Ma Q, Cai X: Is continuous catheter adductor canal block better than single-shot canal adductor canal block in primary total knee arthroplasty?: A GRADE analysis of the evidence through a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e20320 22. Tetzlaff, MD: The Pharmacology of Local Anesthetics. *Anesthesiology Clinics of North America*; Volume 18, Issue 2, June 2000, Pages 217 -233. 23. Daniel E Becker, Kenneth L Reed: Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Progress*. Fall 2006;53(3): 98-108 24. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes, Atrey A, Shaparin N, Sawyer TR, Vidyathanan A: Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2018; 65:194-206.