

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

ESKETAMINE IDD 5 - 25 mg/ml (eskétamine) (CT-18966) INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT Audition Inscription (CT)

Sophie Kelley, pour la HAS.- On peut commencer la sténo. Il n'y a pas de dépôts sur ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- OK, on fait rentrer le laboratoire.

(Benoît Plaud, Hélène Rouquette, Nicolas Crespo rejoignent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour. On vous voit dans votre salle. On ne vous voit pas très bien, mais on voit la salle avec trois personnes. Merci de vous joindre à nous. On a un peu de retard dont on s'excuse. On va parler d'ESKETAMINE qui va être présenté d'abord par notre chef de projet, ensuite, vous aurez 15 minutes pour vous ensuite 10 minutes de discussion avec la CT.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Le laboratoire sollicite une audition à la suite de l'avis de la Commission du 16 juin, qui concerne sa demande d'inscription aux collectivités de la spécialité ESKETAMINE IDD.

Cette spécialité a quatre indications dans l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, en adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, en anesthésie de soulagement de la douleur en médecine d'urgence, enfin, dans le contrôle de la douleur lié à l'intubation. Je vous rappelle que la Commission avait estimé que le SMR était important dans trois des quatre indications. Un SMR insuffisant avait été octroyé dans l'anesthésie régionale ou locale. Une ASMR V avait été octroyée dans les trois indications où le SMR avait été estimé important.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. On vous laisse démarrer pour 15 minutes.

Benoît Plaud.- Je vais me présenter. Je m'appelle Benoît Plaud. Je suis responsable de l'UL d'anesthésie-animation, Centre de traitement des brûlés à l'Université de Paris, à l'hôpital Saint-Louis. Comme autre fonction d'équipe, j'étais ancien président du Collège national des enseignants d'anesthésie et réanimation.

Hélène Rouquette.- Je suis Madame Rouquette. Je voulais tout d'abord vous remercier de nous permettre cette défense de nos arguments dans cette Commission. Je suis Hélène Rouquette, je suis pharmacien, présidente fondatrice d'IDD Biotech.

Nicolas Crespo.- Je suis Nicolas Crespo, directeur des opérations d'IDD Développement et stratégie réglementaire. Je suis également pharmacien.

Benoît Plaud.- En ce qui me concerne, et s'agissant d'une audition devant une institution publique, évidemment, j'agis en tant que conseil consultant pour la société IDD, et j'ai directement un lien d'intérêt dans cette présentation.

Diapositive suivante. Évidemment, un grand merci de consacrer du temps à quelques éléments

complémentaires que l'on souhaiterait vous soumettre sur les décisions que vous avez prises, qui sont bien entendu souveraines.

Hélène Rouquette.- Notre objectif au cours de cette audience est de défendre la revendication de SMR important pour l'indication adjuvant et supplémentation analgésique dans l'anesthésie locorégionale.

Dans l'indication induction et maintien de l'anesthésie générale, nous actons votre proposition d'ASMR V, que nous acceptons, mais nous essayons de revendiquer une ASMR leader dans le contrôle de la douleur pour les trois indications qui sont portées par l'AMM, à savoir l'anesthésie locorégionale, l'anesthésie en médecine d'urgence et dans les soins critiques.

Je passe le relais à Monsieur Plaud pour présenter le contexte.

Benoît Plaud.- L'autorité de santé que vous représentez, lorsque vous évaluez l'intérêt de santé publique, le Service médical rendu et l'amélioration de celui-ci, vous disposez d'une grille de lecture homogène selon les classes de médicaments. Je voudrais essayer de contextualiser un peu la problématique des médicaments d'anesthésie qui ont une particularité, qui peut peut-être nourrir une analyse un peu différente.

Ma spécialité est sur le versant anesthésique. Il y a deux versants : le versant anesthésique et le versant réanimation. Là, on va se projeter sur le versant anesthésique. Nous avons de fonctions de soins au sens direct du terme. Nous sommes une spécialité qui facilite un soin. Typiquement, je travaille dans un institut d'onco-hématologie. 50 % des patients qui ont une tumeur solide nécessitent une intervention chirurgicale. Cette intervention chirurgicale a besoin, pour être réalisée et traitée parfois curativement et définitivement le malade, d'une procédure sous anesthésie générale.

Les médicaments que nous allons utiliser pour cette procédure n'ont pas un lien direct avec la maladie pour laquelle on nous adresse les malades, et n'ont pas de fonctions de traitement au sens d'un médicament, un anticancéreux, un antihypertenseur, un antidiabétique, que vous évaluez également. C'est le premier point.

Dans la vision et dans les données qu'on est susceptible de fournir dans un dossier, que ce soit d'AMM, ou pour une Commission transparence, ou toute autre commission, on a une difficulté de ce point de vue. Le critère principal de jugement va se limiter à l'efficacité, si le médicament fait dormir, soulage la douleur ou paralyse les muscles, pour les trois grandes catégories de médicaments.

La partie effet secondaire est évidemment tout à fait importante. Il y a des effets secondaires attendus. Les médicaments que j'utilise au bloc opératoire ont tous des effets létaux, la suppression de la ventilation spontanée, la diminution de la pression artérielle. Si je ne suis pas capable de corriger ces événements attendus, mais comme des effets secondaires, le résultat est connu, c'est-à-dire que le patient aura une complication grave liée à l'utilisation de mes produits.

Ce qui fait le deuxième point : depuis 30 ans, on a cherché à améliorer nos pratiques. On est la spécialité qui a réduit d'un facteur 10, la mortalité directe liée à l'anesthésie. Il y a eu deux aspects : un aspect que l'on va qualifier d'organisationnel avec des lois qui ont été imposées par la tutelle : obligation d'une consultation, obligation de vérifier le matériel, etc.

Et il y a la partie des médicaments. Souvent dans les rapports et parfois cela peut transparaître, finalement, les innovations thérapeutiques en anesthésie sont faibles. On a des médicaments qui sont éprouvés dans le temps. On est probablement la seule spécialité, la succinylcholine commercialisée en (coupure son), la morphine dans l'entre-deux-guerres, etc. On a des innovations thérapeutiques faibles parce que finalement, les médicaments dont on dispose répondent peu ou prou aux objectifs qu'on s'est fixés.

Mais il y a un mais. Parfois, à l'intérieur d'une même classe thérapeutique ou dans une autre classe thérapeutique, on est susceptible d'améliorer non pas la performance de l'effet positif, mais la réduction des effets secondaires.

Le troisième, c'est que les comparateurs, puisque c'est surtout ce qui nous intéresse, quand vous évaluez l'efficacité d'un médicament et de son positionnement, c'est d'avoir des comparateurs. Là aussi on est ennuyé, puisque faire une anesthésie, on ne peut pas dissocier l'effet hypnotique, de l'effet morphinique, de l'effet paralysant. C'est en regroupant ces trois effets, pour l'anesthésie générale, que l'on a une analyse globale de la procédure anesthésique : un hypnotique, un curare, un morphinique.

Le quatrième point, c'est que finalement avec mes collègues, nous sommes souvent confrontés à une utilisation assez restrictive d'une AMM d'un médicament. Je vais prendre l'exemple classique de la morphine. On ne peut pas l'utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans. Pourquoi ? Données insuffisantes vous connaissez cela par cœur, chez la femme enceinte, pareil. On est à chaque fois dans une espèce de porte-à-faux sur la conformité par rapport à l'AMM et l'utilisation du médicament.

Le deuxième point sur lequel je voudrais insister, c'est qu'en termes de santé publique, je sais que c'est quelque chose qui vous intéresse, l'anesthésie, c'est 12 millions d'actes par an, tout confondu de l'anesthésie générale, de l'anesthésie locorégionale. Quand on présente un médicament ou une stratégie, elle a forcément un impact de santé publique, ne serait-ce que sur le caractère quantitatif du nombre de personnes qui sont concernées par une procédure d'anesthésie.

À côté de cet aspect quantitatif, il faut bien voir l'aspect qualitatif. Quelles sont les grandes tendances, les extrêmes de la vie ? Nous prenons en charge très régulièrement maintenant des patients âgés, très âgés. Nous sommes ici un centre expert que l'on appelle de l'oncogériatrie, où pas plus tard qu'aujourd'hui on opère des patients de 80 - 85 ans pour une chirurgie abdominale majeure, pré-section de cancer du côlon, cancer du foie. Parce que nous sommes capables de traiter ces cancers, mais aussi d'assurer une prise en charge qui permet aux patients de sortir, dans les meilleures conditions, de cette intervention.

On a développé pour cela des stratégies de réhabilitation améliorée, qui nécessitent une optimisation des traitements. Enfin, la partie ambulatoire est un enjeu majeur de santé publique. Le plan Touraine, en 2005, nous demandait de passer à 75 % d'ambulatoire. Ce qui fait que quand vous évaluez une amélioration d'un Service médical rendu d'un intérêt de santé publique, pour revenir à la eskétamine, certes avec le comparateur kétamine l'efficacité est la même.

Par contre, sur la partie effet secondaire, vous avez une réduction de ces effets de manière importante, que ce soit des effets psychodysléptiques, ou des effets relatifs notamment à la toxicité hépatique. Nous y reviendrons plus tard.

La eskétamine a quatre propriétés essentielles qui sont rappelées là. Vous l'avez souligné sur le Service médical rendu important. Ce sur quoi je voudrais insister, c'est sur la réduction des effets secondaires. C'est un enjeu absolument crucial, notamment pour les stratégies de réhabilitation, l'ambulatoire et au final l'amélioration des parcours patients.

Revenez juste sur la diapositive précédente, pour parler de la prise en charge notamment la douleur. J'ai parlé de l'anesthésie, il y a aussi la prise en charge de la douleur. On est dans des stratégies multimodales, c'est-à-dire une synergie, quelquefois les médicaments qui sont antagonistes, évidemment, mais là, vous avez avec la kétamine et la eskétamine, la possibilité d'utiliser d'autres molécules, pour permettre une réduction des doses et finalement, les programmes de réhabilitation améliorée après chirurgie.

Je crois que j'ai fini ma partie. Je voulais insister sur les spécificités, lorsque l'on analyse des médicaments d'anesthésie, les aspects quantitatifs : 12 millions de patients, les aspects qualitatifs et les évolutions sur ces dernières années, âges extrêmes de la vie, réhabilitation améliorée ambulatoire. C'est pour cela que l'on sollicite une ASMR IV, mineure sur trois des quatre indications retenues par l'avis.

Je vous remercie de votre attention et je cède la parole à Monsieur Crespo.

Nicolas Crespo.- Merci. Juste pour terminer, ce que nous avons développé dans les diapositives suivantes, c'est de démontrer la place de la eskétamine par rapport à la kétamine, en particulier sur le profil de tolérance amélioré, la possibilité d'administrer la eskétamine en tant qu'adjuvant à l'ALR, ce qui n'est pas le cas de la kétamine au niveau de l'ALR, la possibilité d'administration répétée ou prolongée, l'indication dans l'ALR.

Diapositive suivante. On souhaitait apporter une clarification sur les RCP, et en particulier un RCP qui, quand on le prend dans son intégralité, positionne dans la partie indication, la eskétamine comme adjuvant d'une ALR. Quand on regarde la partie posologie du RCP, on voit que cette notion d'adjuvant est détaillée. Il faut comprendre la notion de supplémentation analgésique. C'est très important d'avoir cela en tête.

La valeur ajoutée de la eskétamine, on l'a déjà développée par rapport au mécanisme d'action, mais c'est vraiment l'effet anti-hyperalgésique qui permet de réduire les douleurs

postopératoires et inaudible 2.37.49 cliniques et bien sûr la préservation hémodynamique. Tout cela dans le cadre d'une analgésie multimodale en synergie. C'est par rapport aux comparateurs à mécanisme d'action différent.

Par rapport à la kétamine, c'est racémique. C'est l'indication ALR. Elle est importante puisqu'elle est enregistrée au niveau de l'AMM. D'autre part, la voie péri-nerveuse est possible puisque notre produit est dépourvu de conservateurs.

Ceci nous amène à revendiquer un SMR important et donc un agrément Collectivités. Cette notion d'ALR, d'ailleurs, est supportée par des études, qui pour l'ensemble sont une qualité méthodologique et robuste, qui converge vers des notions de prolongation d'efficacité sur la douleur, également une moindre consommation de morphinique. C'était donc sur le volet ALR.

Diapositive suivante. Sur le volet SMR, dans les indications analgésiques. On souhaitait revenir sur le meilleur profil de tolérance de la eskétamine par rapport à la kétamine, et en particulier sur deux catégories d'effets qui peuvent avoir un impact notamment sur l'ambulatoire. Les effets psycho synoptiques sont fréquents, certes avec une moindre gravité, mais impactant sur l'ambulatoire, et les effets hépatobiliaires qui sont moins fréquents, mais revêtent une gravité importante. Cela a un lien direct avec les administrations répétées et prolongées, en particulier de la kétamine.

Cette démonstration, on l'opère de quatre façons. D'une part, sur la pharmacologie, je ne reviendrais pas là-dessus, on l'a développé et à dose équipotente il y a moins d'effets secondaires. C'est un principe évident.

Les études cliniques, on l'évoquera tout à l'heure, et en particulier sur la diminution des effets psychomimétiques. Un point important qu'on a voulu développer dans le dossier et qu'on souhaitait retravailler un peu et rediscuter avec vous, c'est la place de la pharmacovigilance. On a la chance d'avoir des produits aujourd'hui commercialisés en Europe, la kétamine et la eskétamine, qui nous permet d'avoir une base de déclaration d'effets secondaires tout à fait robuste, en particulier sur les effets hépatotoxiques. Enfin, il y a une approche terrain, mais qui n'est pas une pièce importante du dossier que l'on souhaitait mettre en lumière.

Les études. On retrouve en particulier l'étude Pfenninger qui a un intérêt tout à fait important puisqu'elle permet de démontrer l'effet pur psychodysléptique. Est-ce que cette étude a été réalisée chez des volontaires sains ? Quand on prend cet effet pur aux doses analgésiques, eskétamine kétamine, une comparaison vraiment faciale, on voit qu'on a moins de troubles cognitifs.

Pierre Cochat, le Président.- Il vous reste une minute.

Nicolas Crespo.- Je vais passer rapidement. Les effets hépatiques, c'est la diapositive 15. Ce qu'on voulait soulever, c'était vraiment l'aspect des cholangites sclérolantes. C'est un point crucial qui avait été développé, dans la retranscription de l'avis. On souhaitait apporter cette clarification.

Nous n'avons pas de problème de cholangites sclérosantes avec l'utilisation de la eskétamine, ce qui n'est pas le cas de la kétamine au niveau européen. On voit que les chiffres sont éloquentes. C'est le cas également, sur les deux années 2019, 2020 qui concerne la pandémie Covid 19.

Il y a donc un meilleur profil de tolérance hépatique qui est en lien avec des administrations répétées. Je rappelle qu'il y a eu sur les années 2015 - 2018, quatre cas de transplantations hépatiques liées à l'utilisation de la kétamine hors usage AMM.

Peut-être la conclusion, diapositive 19. Le laboratoire, compte tenu du profil pharmacologique et inaudible 2.41.42 physique, la eskétamine a une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Cela a été développé par le Professeur Plaud. Étant donné le meilleur rapport efficacité - tolérance de la eskétamine par rapport à la kétamine, et notamment sur les effets hépatotoxiques, et le confort d'utilisation de la eskétamine par rapport à son statut AMM, mise en sécurité des patients et des prescripteurs, le laboratoire revendique un SMR important pour l'ALR et également en collectivités, et en ce qui concerne les indications analgésiques, une ASMR mineure IV.

J'en ai terminé. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. On a des questions. Une première de Francis Bonnet.

M. Bonnet, membre de la CT.- Bonjour. Je voudrais aborder un certain nombre de points. Il y a un point que vous contestez, effectivement, c'est le SMR dans l'indication de l'effet adjuvant au cours de l'anesthésie locorégionale. Mais vous ne précisez pas vraiment le mode d'utilisation. Considérez-vous que c'est un adjuvant comme par voie intraveineuse ou est-ce en combinaison avec les solutions d'anesthésique locales ?

Deuxièmement, vous êtes formel, vous dites qu'il n'y a pas de toxicité parce qu'effectivement, il n'y a pas de solvants. Mais avez-vous des études de neurotoxicité précises ? Avec la kétamine, il y en a, mais avec la eskétamine ? Y a-t-il des études animales, des études de laboratoires qui montrent que vous n'avez vraiment pas de neurotoxicité ?

Parce qu'à ce jour, il n'y a pas de recommandation pour utiliser la kétamine, au contact des fibres nerveuses ou en intrathécale a fortiori. C'est mon premier commentaire.

Benoît Plaud.- Merci Francis. Effectivement, sur la kétamine, elle est avec un conservateur qui est le chlorobutanol, dont la toxicité est démontrée. La eskétamine n'a pas de conservateur, c'est sûr que la question que tu poses on va y répondre, parce qu'évidemment, Francis Bonnet est un des maîtres d'internat, on ne va donc pas se louvoyer.

Sur la partie toxicité directe, il n'y a pas d'étude formelle sur la eskétamine. Par contre, on peut répondre de manière indirecte, à partir du moment où la puissance de la eskétamine est plus élevée, les doses utilisées sont moins importantes. Si nous faisons l'hypothèse, encore une fois, pas démontrée, d'une relation dose-effet sur la toxicité, on attend une moindre toxicité.

Maintenant, y a-t-il un intérêt à disposer de la eskétamine en adjuvant ? Il y a deux façons de l'utiliser : adjuvant pour le confort de la réalisation de l'ALR et adjuvant pour la prolongation du bloc.

M. Bonnet, membre de la CT.- Ce qui n'est pas la même chose.

Benoît Plaud.- Tout à fait, et c'est pour cela que je distingue bien. Mais quand l'AMM a été déposée, les évaluateurs... C'est toujours compliqué de comprendre, qu'on utilise un agent par voie intraveineuse pour le confort de la réalisation d'un geste, une faible dose de kétamine par voie intraveineuse, et pour autre chose. C'est l'utilisation combinée l'anesthésie locale à un médicament comme un alpha2-agoniste ou de la kétamine pour prolonger la durée du bloc. Cela a été utilisé. Maintenant, est-ce moins toxique que la kétamine ? Je réponds par deux arguments. Il n'y a pas de chlorobutanol et les doses utilisées sont moindres du fait de la plus forte puissance. Mais je n'ai pas de pièces à verser au dossier.

Hélène Rouquette.- On pourrait peut-être porter un complément à ces éléments, à savoir qu'il y a un certain nombre d'études cliniques qui ont objectivé l'intérêt de l'administration de la eskétamine sous ces deux formes, à niveler en tant que supplémentation. On avait aussi un certain nombre d'études que nous n'avons pas apportées au dossier en premier regard, mais qui ont été faites en locorégional sous forme ducodal 2.45.44 particulier.

M. Bonnet, membre de la CT.- Que cela augmente la durée d'action des anesthésiques locaux, effectivement, c'est documenté. Après, comme vous le savez, il y a aussi des comparateurs qui ont des effets. Il n'y a pas de supériorité démontrée de la kétamine par rapport à un certain nombre de comparateurs, également, il y en a de nombreux pour faire de la sédation au cours de l'anesthésie locorégionale.

Finalement, aujourd'hui, si on parle de la kétamine, non pas de la eskétamine, parmi les adjuvants dans cette indication, je dirai que la pratique, au moins en France, est un peu confidentielle. Ce n'est pas vraiment le premier produit que l'on utilise.

Sur les effets secondaires, l'argumentaire est basé sur la base EUDRA européenne. Pour résumer, on a un pays comme l'Allemagne où les deux produits sont disponibles avec plus de déclarations concernant la kétamine racémique, et un pays comme France, où il n'y a que le mélange racémique et beaucoup de déclarations. Avez-vous eu l'accès directement aux effets secondaires qui sont dans la base ? Parce qu'une base ne tient que par la qualité des données qui sont envoyées. On pourrait penser que, par exemple en France, il y a un taux de déclaration qui est largement supérieur, de mémoire, c'est cinq ou six fois supérieur, il y a aussi une vigilance qui est importante, et qu'en Allemagne, peut-être moins, je ne sais pas. Comment avez-vous interprété et comment êtes-vous allés à l'intérieur de ces données pour appuyer votre argumentaire ?

Nicolas Crespo.- Je vais peut-être répondre. On est passé par une société de pharmacovigilance française qui est accréditée par l'ANSM, et qui a accès à ces bases. Elle a interrogé ces bases au niveau européen. Effectivement, on peut concevoir qu'il peut y avoir des biais déclaratifs entre

les pays européens. C'est pour cela que l'on s'est attaché aux effets graves. C'est certainement beaucoup plus lissé en termes de remontées, en termes déclaratifs.

M. Bonnet, membre de la CT.- Sur ces effets, il y a les notions de décès et les cholangites sclérosantes sur lesquelles on reviendra. Mais la notion de décès peut être aussi liée aux circonstances d'utilisation, puisqu'effectivement, il y a une niche très forte pour l'utilisation de la kétamine, qui est et le patient en condition hémodynamique instable. Ces décès sont-ils liés aux produits ou aux circonstances ?

Nicolas Crespo.- Par rapport à ces biais déclaratifs possibles. On a repris l'Allemagne, et là, on a la chance effectivement d'avoir quasiment un ratio équivalent d'utilisation de la kétamine et de la eskétamine. On a la démonstration effectivement qu'on a un meilleur profil de tolérance de la eskétamine par rapport à la kétamine.

M. Bonnet, membre de la CT.- Sous réserve qu'elle soit utilisée dans les mêmes circonstances.

Nicolas Crespo.- Oui, la eskétamine a les quatre indications puisque c'est un produit aujourd'hui au niveau européen. La kétamine, par contre, n'a pas les indications analgésiques au niveau européen.

M. Bonnet, membre de la CT.- Le dernier point, c'est les cholangites sclérosantes. Effectivement, c'est un sujet de préoccupation, tout le monde est d'accord avec ça. Et notamment les cas publiés concernant la kétamine. En même temps, il y a un petit point d'interrogation sur l'étiologie des cholangites sclérosantes en réanimation. Dans votre déclaratif, vous rapportez un certain nombre de cas, aussi bien avec la kétamine et beaucoup moins avec la eskétamine, c'est vrai. Est-on sûr de l'attribution de la pathologie aux médicaments kétamine ou pas kétamine ?

Benoît Plaud.- Oui, Francis, la question est cruciale, mais nous n'allons pas revenir sur la difficulté de la pharmacovigilance que tu connais comme moi. Il y a des biais déclaratifs, c'est-à-dire la volonté de déclarer, la volonté d'analyser. Mais avec l'expérience qu'on a de la réanimation, la cholangite sclérosante ne fait pas partie des complications les plus fréquentes d'un séjour long en réanimation.

M. Bonnet, membre de la CT.- C'est sûr, oui.

Benoît Plaud.- Même si l'on peut avoir des bas débits au niveau hépatique, on a majoritairement des insuffisances hépatiques, c'est-à-dire des insuffisances structurelles. Maintenant, sur la voie d'élimination, il y a quelques arguments pharmacologiques. La kétamine utilisée est la plus forte dose avec un ratio de puissance.

La deuxième chose, c'est qu'elle aboutit à des métabolites actifs qui sont eux-mêmes métabolisés. Il est clair que c'est un environnement de réanimation avec des malades qui seront polyopathologiques. Mais clairement, il y a un signal faible, mais un signal quand même sur le fait qu'utiliser de manière prolongée, et je reviens à la difficulté de mesurer les effets secondaires, il

y a une tendance à plus de toxicité hépatique et en particulier biliaire, de la kétamine versus la eskétamine.

Maintenant, est-ce que les Allemands l'utilisent comme nous, notamment chez le brûlé, qui est le modèle, chez qui ont été décrites les toxicités les plus sévères ? Parce qu'on l'utilise sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines, clairement, je ne peux pas répondre à cette question. C'est toute la difficulté de la pharmacovigilance. Je ne sais pas répondre à la totalité de ta question.

M. Bonnet, membre de la CT.- OK. Merci.

Nicolas Crespo.- On avait noté que les effets des produits antiviraux pouvaient avoir des inaudible 2.51.20 hépatiques, mais cela concerne l'épisode de pandémie Covid 19. Les cas de grands brûlés décrits étaient largement antérieurs à cette crise sanitaire.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. Mercier, membre de la CT.- Je voulais dire que j'avais été amené à évaluer ce dossier dans lequel finalement, on cherchait à montrer qu'une demi-vie plus courte et une équipotence plus élevée permettaient d'assurer une supériorité de la eskétamine, essentiellement d'ailleurs utilisée dans les pays de *Middle Europa*, c'est-à-dire en Allemagne, Autriche et en Hollande, par rapport aux pays tout à fait européens occidentaux, avec la France et l'Italie, où on utilise essentiellement de la kétamine. Lorsque l'on cherche à démontrer la supériorité d'un médicament par rapport à un autre, il faut utiliser les outils appropriés.

Dans le dossier, il y avait 212 référents qui ont été vus par PUBMED, dont 6 concernaient la pédiatrie. Je suis d'autant plus intéressé par la pédiatrie, que j'étais longtemps urgentiste et que quelque part, utiliser un antalgique qui permet d'être sédatif et qui a une courte durée d'action qui, entre parenthèses, peut être aussi utilisée par voie intranasale, qui est une voie alternative tout à fait intéressante chez l'enfant, cela nous intéresse.

Dans le dossier, malheureusement, nous avons trois essais randomisés dans lequel, je vous prie de me pardonner, mais on ne trouve aucun élément de supériorité tellement ces essais sont d'abord monocentriques, subjectifs et mélangent trois ou quatre médicaments. C'est impossible de différencier l'ajout du médicament eskétamine par rapport à un autre médicament. C'est le cas de l'essai qui a été publié à l'hôpital de la Charité à Berlin. Il y a deux autres essais monocentriques qui ont été menés en Italie. Bref, il n'y a vraiment pas grand-chose, et on est très déçu de cela.

Alors que nous avons beaucoup de souhaits, disons de privilégier la eskétamine par rapport à la kétamine, vous me pardonnez, mais il n'y avait rien dans le dossier qui permettait d'objectiver une supériorité significative, au moins sur le plan clinique, de la eskétamine par rapport à la kétamine. C'est regrettable, mais c'est ainsi.

Pierre Cochat, le Président.- Le temps est terminé. Je vous demande une réponse ultra rapide, s'il vous plaît.

Benoît Plaud.- Vous m'autorisez à répondre ? Vous soulevez la difficulté que j'ai soulignée au démarrage. C'est-à-dire que l'on est sur des médicaments avec lesquels on ne gagne pas quelque chose. On fait au moins aussi bien, même si on n'a pas fait d'étude de non-infériorité.

Par contre, ce sur quoi je voulais insister, et je reviens là-dessus, c'est sur les effets secondaires. Si toutes choses égales par ailleurs, même si le dossier est faible, mais il est passé comme ça, ce sont les procédures d'AMM sur des reconnaissances de ce type, ils ont répondu à la procédure. Les faiblesses sont là et on ne va pas les contester.

Par contre, sur le volant effets secondaires, on attend moins d'effets secondaires psychodysléptiques hépatiques. Vous parliez de la pédiatrie, je pense que cela peut effectivement intéresser, qu'il y ait moins d'effets psychodysléptiques, même en dose unique pour l'utilisation de la eskétamine versus la kétamine, étant donné ses propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques.

Les faiblesses, vous les avez parfaitement soulignées et la Commission d'elle-même les a probablement soulignées. Je n'étais pas aux délibérations, mais c'est évident. Le dossier n'a pas été modifié dans l'intervalle, vous avez parfaitement raison.

M. Mercier, membre de la CT.- Nous partageons une même analyse sur des données mises à disposition. Merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Merci de vous déconnecter. Bonne soirée.

(Benoît Plaud, Hélène Rouquette, Nicolas Crespo quittent la séance)

M. Bonnet, membre de la CT.- Je peux faire éventuellement un petit commentaire.

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

M. Bonnet, membre de la CT.- Premièrement, sur les effets secondaires, ils ont probablement raison, mais le dossier est comme ça. C'est un dossier sur la pharmacovigilance, mais probablement c'est vrai.

La deuxième réflexion, ce n'est pas pour changer le SMR ou l'ASMR, mais c'est juste une réflexion de ce qui va se passer. C'est-à-dire que le produit va entrer dans le bloc opératoire, il va entrer dans les tiroirs, et dans le tiroir, il y a du propofol, il y a du sulfatanil, il y a de la kétamine, etc. Les patients arrivent les uns derrière les autres, on les endort ou on leur fait une ANR.

Dans le cadre de l'utilisation anesthésique, évidemment, il y a plusieurs indications, mais c'est subtil parce que les anesthésistes utiliseront le produit en fonction de leur éducation, etc. Rien ne les empêchera de l'utiliser comme ci ou comme ça, parce qu'ils l'auront à disposition sous la

main, si je puis dire C'est un truc qui va se passer.

La deuxième chose, c'est qu'il va se passer probablement la même chose que ce qu'il s'est passé par exemple pour les anesthésistes locaux. C'est-à-dire que les anesthésistes locaux ont aussi une symétrie optique, et les produits qu'on avait étaient des mélanges racémiques. Du fait de la kéralité, on nous a ensuite proposé des produits qui étaient plus actifs, c'est-à-dire que c'est souvent la forme lévogyre qui est plus active.

Une fois que cela sera introduit et disponible, cela supplantera à l'usage le mélange racémique, mais cela n'a rien à voir avec les décisions que l'on va prendre, mais c'est la réalité, qui va probablement se passer.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Raphaël.

M. Favory, membre de la CT.- Je voulais demander au laboratoire de justifier...

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé.

M. Favory, membre de la CT.- ...mais je vais faire un commentaire quand même sur les soins critiques et les conditions d'intubation et l'analgésie dans les conditions d'urgence. Je pense qu'on n'a pas beaucoup d'arguments pour passer de SMR V à IV, dans la mesure où les effets secondaires qui sont bien décrits et qui sont probablement effectivement amoindris par la forme lévogyre, c'est l'effet psychodysléptique sur l'analgésie d'une fracture par exemple. En général, on fait une seule dose, une seule injection ou on titre, mais cela ne dure pas longtemps. OK, la demi-vie est plus courte, et il y a peut-être moins d'effets psychodysléptiques, mais c'est vraiment un effet très temporaire.

Et pareil pour l'intubation, c'est une très bonne molécule pour intuber, on l'a rappelé sur les conditions hémodynamiques, mais l'utilisation prolongée de la kétamine en sédation en réanimation, c'est une niche. Cela ne se fait quasiment jamais, chez les brûlés, peut-être un peu plus. Pour le coup c'est peut-être une indication plus intéressante chez les brûlés, mais en réanimation de base, on n'utilise pas la kétamine au long cours.

Le signal de cholangites ou d'affection hépatique, peut-être que le profil est meilleur, mais pour moi, c'est à la marge, pour peu de patients.

Pierre Cochat, le Président.- Si on ne l'utilise pas, c'est votre communauté, on est d'accord ?

M. Favory, membre de la CT.- On intube avec ça parfois, c'est même un des protocoles recommandés d'estomacs pleins et/ou patients de soins critiques pour l'intubation elle-même. Ces bronchodilatateurs, on les utilise chez les patients en asthme aigu grave, mais c'est très rare finalement maintenant. Parce que l'asthme est bien mieux pris en charge maintenant par les pneumologues et les généralistes. Finalement, l'effet analgésique ou anti-hyperalgésique est rarement utilisé en réanimation. A ma connaissance, dans la plupart des services que je connais

en réanimation, ce n'est pas utilisé du tout. Chez les brûlés oui, mais c'est un peu spécial.

M. Bonnet, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord avec ce qu'il vient de dire. Ce dont on est en train de parler, c'est la substitution. Parce que là, on parle de kétamine racémique et on parle de substitution par la eskétamine, et là, la supériorité... Par exemple, les cholangites, je ne suis pas hépatologue, mais les cholangites sclérosantes, j'ai cru comprendre que c'était un sujet qui a été évoqué récemment. Est-ce en rapport direct avec l'usage de la kétamine ? Ce n'est pas tout à fait démontré. Il y a d'autres causes multifocales, qui peuvent rentrer en ligne de compte. C'est un sujet d'intérêt actuel, c'est sûr.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Une dernière question de Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je voulais réorienter la question vers Francis et Raphaël. En ce qui concerne la iatrogénie, s'il y a une diminution de iatrogénie avec le produit eskétamine, ce n'est pas une question de dose de l'isomère actif. C'est peut-être une question de dose de l'isomère inactif qui serait iatrogène. Y a-t-il des arguments pour dire que l'isomère inactif est par contre toxique ?

M. Bonnet, membre de la CT.- Il y a deux choses : les effets secondaires et la iatrogénie. Sur les effets secondaires, ce qui était le plus perturbant, c'était les hallucinations, les désordres chimiques, etc. Ce que j'ai lu dans le dossier, quand on compare les deux, ce n'est pas évident. On est d'accord qu'il y a l'isomère lévogyre est deux fois plus puissant que le mélange et quatre fois plus puissants que l'isomère dextrogyre puisque le mélange, c'est 50 %.

Par contre, quand on utilise à dose équi-potente les deux produits, les études sont controversées. Peut-être que oui, peut-être que non, mais sur ces effets secondaires type hallucination, les études sont controversées.

Pour les complications telles qu'elles sont rapportées dans la base de données, on peut acter effectivement qu'il y a plus de déclarations. Quand on utilise le mélange racémique actuel. Après, sur l'attribution je ne sais pas du tout. Par exemple, il y a des effets secondaires hémodynamiques qui sont liés ni à l'un ni à l'autre, mais au métabolite qui s'appelle la norkétamine, qui a un effet dépressif sur le myocarde, alors que la kétamine stimule le système nerveux et préserve l'état hémodynamique globalement, d'où son utilisation dans le contexte d'urgence.

C'est compliqué, voilà, c'est ce que je peux dire. À ce stade, je ne suis pas sûr qu'on fasse la relation entre isomère lévogyre et toxicité, j'appellerais cela comme ça, ou effet secondaire grave.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Juste une question. Savez-vous si la kétamine ou la eskétamine sont éliminées par voie biliaire pour essayer d'expliquer la cholangite sclérosante primitive ?

M. Bonnet, membre de la CT.- Pour moi c'est oui, mais bon.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a une toxicité biliaire directe d'un certain nombre de médicaments et même des chimiothérapies.

M. Bonnet, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous rappelle ce qui avait été donné comme avis. Il y avait trois indications qui étaient l'induction et le maintien de l'anesthésie générale comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques, anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence, et contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle, notamment pour l'intubation. Il y avait eu un SMR important et une ASMR V. Le SMR avait été estimé insuffisant en adjuvant pour l'anesthésie régionale ou locale.

L'avis du Bureau était de maintenir la même position avec une porte ouverte, éventuellement pour un SMR suffisant ou faible et une ASMR V pour l'ensemble.

M. Bonnet, membre de la CT.- Cela pourrait être le point de concession de dire qu'il y a un SMR faible pour l'indication sédation ALR.

M. Favory, membre de la CT.- Et encore dans l'ALR, comme disait Francis tout à l'heure, sans qu'il cite le médicament, mais nous n'avons pas de comparateur avec la morphine comme adjuvant dans l'anesthésie locorégionale qui marche très bien, avec un très bon profil de sécurité. Cela pourrait être une concession, mais finalement, nous n'avons pas non plus dans les études de comparateur forcément pour dire cela.

M. Bonnet, membre de la CT.- Il n'y a pas d'ASMR, elle est à V.

Un intervenant.- De toute façon, dans le dossier il n'y a pas de comparaison directe.

M. Favory, membre de la CT.- Avec placebo et tunisine.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose de voter sur le maintien ou non de l'avis. Si c'est non, on pourra rediscuter uniquement cette indication de l'ALR.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous étiez 16 à voter. On a 14 votes pour le maintien des conclusions précédentes et 2 abstentions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. On l'adopte sur table.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

ducodal, 8

sulfatanil, 11

kéralité, 12

tunisine, 14