



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mars 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ESKESIA 5 et 25 mg/ml (eskétamine (chlorhydrate d')) (CT-20110)
INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT - Examen - Réévaluation SMR et
ASMR

M. COCHAT, Président.- On fait rentrer Monsieur Minville.

(Vincent Minville rejoint la séance)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Monsieur Minville nous rejoint. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Minville en situation de conflit d'intérêts.

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Minville, et nos excuses pour le petit retard qu'on vous a imposé. On va voir ESKESIA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite, on a trois experts internes, le Professeur Bonnet, le Professeur Chevret et le Professeur Mercier. Je remercie chacun des experts internes, surtout d'être synthétique.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous réévaluez le produit ESKESIA 5 et 25 milligrammes par millimètre à base d'eskétamine administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse chez l'adulte et chez l'enfant. Cette réévaluation est à la demande du laboratoire et concerne uniquement l'inscription de l'indication adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Pour rappel, l'eskétamine, c'est l'énantiomère S de la kétamine racémique. La spécialité ESKESIA, anciennement appelée eskétamine IDD est un générique d'une spécialité de référence qui n'a jamais été commercialisée en France ni évaluée par la Commission de la transparence.

En mai 2020, ESKESIA a obtenu une AMM par procédure de reconnaissance mutuelle dans les indications suivantes : induction et maintien de l'anesthésie générale comme seule anesthésique ou en association avec des hypnotiques, adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence et contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle.

Le 11 juillet 2021, dans son avis d'inscription, la commission a considéré que le SMR d'ESKESIA était important, sans amélioration de son service médical rendu ni d'intérêt de santé publique dans l'ensemble de ces indications, à l'exception de l'indication adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, pour laquelle la commission a octroyé un SMR insuffisant, faute de données robustes. Nous pourrions éventuellement revenir ultérieurement sur les détails de ces données, si vous le souhaitez.

En 2021, dans l'indication adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, la commission avait en effet conclu à un besoin médical couvert, à l'existence d'alternatives thérapeutiques et à

un rapport efficacité indésirable mal établi compte tenu du mode d'administration qui était différent de celui de l'AMM dans les études que le laboratoire avait fournies.

Aujourd'hui, le laboratoire revendique dans cette indication un SMR important, une ASMR de niveau IV versus l'utilisation des opioïdes seuls et un intérêt de santé publique. A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni quatre publications, deux nouvelles publications chez l'adulte datant de 2012, l'étude Suppa et l'étude Mendola, et deux publications chez l'adulte datant de 2004 et de 2011 de l'auteur Argiriadou, que la commission avait déjà examinées dans son avis d'inscription dans l'indication en anesthésie générale.

Il s'agit de quatre études randomisées, en double aveugle, monocentriques, comparatives versus placebo et parecoxib dans l'étude Argiriadou de 2011, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'eskétamine en termes de diminution de la douleur, chez des patientes adultes programmées pour une césarienne avec anesthésie loco-régionale pour l'étude Suppa, chez les patients adultes atteints d'un cancer pulmonaire et subissant une thoracotomie pour l'étude Mendola, chez des patients subissant une chirurgie abdominale inférieure majeure pour l'étude Argiriadou de 2004 et chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules et subissant une lobectomie pour l'étude Argiriadou de 2011.

En l'absence de contrôle du risque alpha, l'ensemble des résultats de ces études sont purement exploratoires et sont hétérogènes. Les experts cliniciens reviendront sur les détails de ces études, et le Professeur Chevret pourra également intervenir concernant la robustesse de ces études.

Aussi, l'ANSM nous a alertés de la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance et d'addictovigilance pour suivre le mésusage en particulier dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les résultats de ces enquêtes sont prévus pour fin 2024.

Pour l'instruction de ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Minville, qui est anesthésiste au CHU de Toulouse et au Professeur Bonnet pour la rédaction d'un rapport d'expertise clinique. Nous avons également fait appel au Professeur Chevret concernant la méthodologie des études fournies et nous avons informé le Professeur Mercier que le laboratoire revendiquait également une indication en pédiatrie.

Je vais maintenant laisser la parole aux professeurs Minville, puis au Professeur Bonnet et les autres membres référents de la commission pourront compléter s'ils le souhaitent. Merci.

M. COCHAT, Président. - Merci. Monsieur Minville.

M. MINVILLE. - Merci beaucoup. D'abord, je tiens à vous remercier de m'avoir demandé de répondre à cette question. Je remercie beaucoup les chefs de projet pour leur patience, parce que je leur ai posé beaucoup de questions, parce que je n'ai pas l'habitude de cet exercice. J'espère que je vais répondre à la question.

C'est un exercice un peu particulier parce que l'anesthésie, ce n'est peut-être pas ce que vous voyez d'habitude. On n'a pas une pathologie avec un traitement A, et un traitement B, et le traitement B qui fait mieux que le traitement A. L'anesthésie, ça sert à quoi ? Ça sert à faire

des actes douloureux, la chirurgie. On conçoit que si on se fait opérer de la hanche, ou changer la hanche, ou retirer un morceau de colon, on préfère être confortablement endormi. Ça sert aussi à faire des actes désagréables, comme les endoscopies.

On a deux types d'anesthésie, en simplifiant, l'anesthésie générale où l'on endort complètement au niveau du cerveau et l'anesthésie locorégionale, ce qui nous intéresse aujourd'hui. Quel intérêt de l'anesthésie locorégionale ? C'est qu'il n'y a pas de perte de conscience. Le patient reste complètement alerte. Ça sert à quoi ? Ça sert à bloquer le stimulus nerveux dans un sens et dans l'autre, cela fait une section chimique du nerf. Du coup on peut faire soit de l'anesthésie, réaliser un acte chirurgical complet sous ce geste, soit de l'analgésie, c'est-à-dire qu'on diminue la douleur post-opératoire.

Il y a deux types d'anesthésie locorégionale. Il y a une anesthésie locorégionale périphérique, en simplifiant pour endormir, par exemple, un bras ou une jambe. Là, on le fait maintenant sous échographie, on repère les nerfs, on approche notre aiguille vers le nerf et on met l'anesthésie locale autour du nerf sans toucher le nerf évidemment, ce qui permet d'avoir une action précise et locale.

Après, il y a ce que l'on appelle anesthésie locorégionale centrale, médullaire ou péri-médullaire. C'est ce qu'on appelle soit la rachie anesthésie, c'est-à-dire qu'on met l'anesthésique local en intrathécale, plutôt en lombaire, pour permettre une anesthésie du bas du corps, toute la chirurgie du bas abdomen et des membres inférieurs. Ou on peut faire ce qu'on appelle une anesthésie ou une analgésie péridurale, ce qu'on fait par exemple en obstétrique. On met un cathéter dans l'espace virtuel péridural pour mettre l'anesthésique local en continu, pour permettre par exemple d'accompagner le travail obstétrical.

Quel est le problème quand on utilise l'anesthésie loco-régionale, l'analgésie locorégionale pour la douleur postopératoire ? Pour l'instant, c'est ce qui est le plus efficace, c'est sûr, mais la douleur postopératoire n'a pas la même durée que les anesthésiques locaux, que la pharmacologie des anesthésiques locaux.

Pour cela, on a deux solutions qui s'offrent à nous, soit on utilise des cathéters, qui n'est pas la question aujourd'hui. C'est-à-dire qu'on met un petit cathéter au contact du nerf ou dans l'espace péridural et on met des anesthésiques locaux en continu pour permettre d'assurer autant de temps qu'on veut cette analgésie. Soit on utilise ce que l'on appelle des adjuvants. Un adjuvant, c'est quelque chose qui permet, je vous l'ai mis justement pour que l'on parle de la même chose, de raccourcir le délai d'action de l'anesthésie. On met l'anesthésique local, on l'accompagne d'un adjuvant pour que le bloc prenne plus rapidement. Il allonge la durée d'action. C'est ce qui nous intéresse pour que l'analgésie dure plus longtemps, que l'on accompagne au maximum ce bloc nerveux. Il renforce les phéno-anesthésiques. C'est-à-dire que ça permet, si on a une anesthésie pas parfaite, de pallier ce déficit d'anesthésiques.

Comme tout produit, les anesthésiques locaux ont un effet toxique. Nous, en anesthésie, on a tendance à aller vers de plus en plus la diminution des doses d'anesthésique local au contact des nerfs. Utiliser un adjuvant, cela doit nous permettre de diminuer ces doses d'anesthésiques locaux, de diminuer la toxicité liée intrinsèquement aux anesthésiques

locaux, limiter les effets secondaires, évidemment, si on met quelque chose qui nous met dans la panade, on n'a pas envie. Il faut que ça ait un coût raisonnable, et ça permet de diminuer la toxicité systémique et nerveuse des produits qu'on utilise.

Je laisse le Professeur Bonnet pour un point biblio des données actuelles.

M. COCHAT, Président.- Merci. Francis.

M. BONNET, membre de la CT.- Merci Vincent de cette introduction. Si on focalise les choses sur la eskétamine, juste pour rappel la eskétamine, comme ça a été dit, c'est l'isomère lévogyre de la kétamine qu'on utilise depuis très longtemps, depuis les années 60, comme un agent anesthésique, mais qui, du fait de la concurrence et des comparateurs, a été finalement utilisé de façon restreinte dans des niches que j'ai marquées : état hémodynamique instable, *oncostase* 3.20.18, l'anesthésie répétée itérative. L'objectif, c'était la réévaluation de la kétamine en tant qu'adjuvant des anesthésies loco-régionales telles qu'elles ont été expliquées.

Avoir un adjuvant des anesthésiques locaux, c'est ce qui a été dit, c'est-à-dire quelque chose qui soit renforce la technique d'anesthésie loco-régionale, soit améliore le confort des patients. En tant que produit qui peut s'associer aux anesthésiques locaux dans la même solution, c'est juste impossible, puisqu'en fait, ça ne correspond pas à l'AMM. Il y a même une neurotoxicité de la kétamine, donc de la eskétamine, vis-à-vis des structures nerveuses. On est obligé de considérer les choses par voie intraveineuse et on n'a aucune donnée qui montre que la eskétamine renforce le bloc des anesthésiques locaux.

Le deuxième élément, c'est le renfort du confort des patients, un effet sédatif. Oui, bien qu'il n'y ait pas d'étude, c'est une évidence, c'est-à-dire n'importe quel agent sédatif anesthésique. On peut effectivement utiliser en association avec une anesthésie loco-régionale pendant le temps opératoire, la eskétamine, pour effectivement tenir un petit effet sédatif.

Le troisième point qui correspond aux études qui ont été proposées par le laboratoire, c'est complètement différent. Cela s'inscrit dans une problématique qui est : on va utiliser la eskétamine en adonction par rapport à des protocoles d'analgésie, et dans l'objectif de renforcer l'effet analgésique en post-opératoire cette fois-ci. Les études sont toujours construites de la même façon. On a comme critère de jugement soit l'intensité de la douleur, c'est-à-dire des scores douloureux sur échelle visio-analogique, soit la consommation de morphines ou d'opiacées en *rescue*. C'est-à-dire que les patients sont connectés à une pompe d'analgésique autocontrôlée, et ils appuient pour s'administrer des doses de bolus autant que faire se peut, pour soulager la douleur.

Dans ce cadre, les études qui sont proposées avec la eskétamine s'inscrivent dans un panel beaucoup plus large qui est tous les protocoles d'analgésie post-opératoire proposés. Il y a une espèce d'abus de langage qui consiste à dire qu'on a un adjuvant des anesthésies ou des techniques d'anesthésie loco-régionales, puisque ces techniques d'anesthésie loco-régionale, et on va le voir dans l'étude suivante par exemple, ne font que partie protocole analgésique

post-opératoire. C'est un effet adonne qui peut être avec des anesthésies loco-régionales, mais aussi avec de l'anesthésie systémique.

Ici, c'est l'exemple typique d'une étude qui a été mentionnée. On a trois groupes, un groupe eskétamine, un groupe Parecoxib qui est un anti-inflammatoire et un groupe dit contrôle. Ce sont des patients qui ont été opérés de chirurgie thoracique. Le cœur de l'analgésie post-opératoire, c'est un bloc paravertébral, voisin neuro-axial, avec anesthésique local qui s'appelle la ropivacaïne et qui est administré en perfusion continue. On compare les trois groupes, et on voit une amélioration assez transitoire des scores EVA par rapport au groupe contrôle dans le groupe kétamine, et pas d'effet très différent entre les groupes kétamine et les groupes Parecoxib. On a un effet tout à fait ensilaire qui est confirmé par un effet d'épargne morphinique qui est de l'ordre de 10 milligrammes, ce qui n'est pas grand-chose sur 48 heures de suivi de l'étude.

Une autre étude vient après, il en a été fait mention par Vincent également. C'est un contexte complètement différent qui est des accouchements par césarienne sous rachis-anesthésie. Ensuite, les patientes ont reçu un bolus de eskétamine ou pas et elles sont connectées à une pompe d'analgésie autocontrôlée qui leur délivre de la morphine. Déjà, ce n'est pas un protocole d'analgésie habituel en post-césarienne, mais peu importe. On voit qu'effectivement, il y a une petite épargne de morphine, mais cette épargne n'a aucun impact sur les effets secondaires que l'on peut observer avec l'administration de l'opiacé comme les nausées et les vomissements.

Ce sont des contextes vraiment différents et ça ne correspond pas à ce qu'on pourrait appeler une indication homogène. Dans tous les cas, on s'agit finalement d'utiliser la eskétamine comme on a utilisé la kétamine, d'ailleurs, c'est le même prototype d'études, comme adonne dans des protocoles d'analgésie qui ont pour objectif d'améliorer l'analgésie post-opératoire.

Peut-être que Sylvie commentera après sur ce thème. Il y a notamment une méta-analyse qui a été faite, qui comprend des protocoles avec et sans anesthésique local et qui montrent, comme je vous l'ai montré dans ces deux études, finalement des résultats qui sont assez divergents en fonction des études et qui sont au minimum ancillaire en termes de signification clinique.

Aujourd'hui, on ne peut pas considérer que la eskétamine, mais on pourrait même dire la kétamine de mélange racémique, ait un effet tout à fait marqué et démontré comme adjuvant des anesthésiques locaux. La réponse serait plutôt non. Et même comme adjuvant des protocoles d'analgésie post-opératoire, on va dire que l'effet serait au minimum modéré.

Il y a un impact sur la morbi-mortalité ? Non, vous l'avez compris. Il y a un impact sur l'organisation des soins, ce n'est pas démontré non plus. Il y a un impact sur la qualité de vie non plus. Par ailleurs, il y a de nombreux comparateurs qui sont tous les agents anesthésiques qu'on peut utiliser en routine. La population cible, si on était *stricto sensu*, ce seraient tous les patients qui reçoivent une anesthésie loco-régionale, mais ce n'est pas l'objet vraiment.

Enfin, un point d'attention, c'est aussi le fait que la forme lévogyre est deux fois plus « puissante » que le mélange racémique, donc si on utilise les deux produits dans une même institution, il faut faire attention aux dosages, comme cela avait été souligné ce matin. C'est-à-dire qu'en gros, 2,5 milligrammes de eskétamine, c'est 5 milligrammes de kétamine mélange racémique. Donc attention aux erreurs de posologie.

Voilà ce que je pouvais dire sur ce sujet.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite puisqu'on n'a pas beaucoup de temps. Je n'ai pas grand-chose à rajouter. Les essais qui ont été effectués, d'abord, on ne dispose que de publications qui datent de plus de dix ans maintenant. Ce sont des publications anciennes. Ce sont des essais randomisés en double aveugle, mais qui ont comme limites principales premièrement, le fait qu'ils sont tous monocentriques. Ils ont été réalisés dans un centre italien. Ils sont de faibles tailles, mais leur faible taille est justifiée par des calculs d'effectifs qui attendaient des bénéfices attendus de l'ordre de 25 % ou de près de 40 %, soit sur la consommation moyenne de morphine sur 24 heures, comme on vous l'a dit, soit sur un score de douleur mesuré à trois mois. Après tout, si les faits attendus étaient énormes, pourquoi pas ?

Dans la façon dont s'est rapporté le critère de jugement principal, pour moi, c'est celui qui a contribué au calcul d'effectif, mais dans les publications, ce n'est pas clairement rapporté. Ils font énormément de comparaisons multiples, c'est-à-dire malgré la définition du critère dans le calcul des effectifs, ils vont faire des analyses et des tests statistiques tous les mois, tous les jours, tous les trois mois. Il y a même des comparaisons statistiques sur les caractéristiques à l'inclusion.

D'ailleurs, il y en a une qui m'a interpellée puisqu'ils trouvent un test très significatif sur la distribution d'âge à l'inclusion, alors qu'ils ont exactement le même âge avec peu de variabilité. Donc je pense qu'il y a un problème de test. Bien sûr, on n'est pas à l'abri de faux positifs avec tous ces tests répétés.

Enfin, il y a des exclusions après la randomisation. Ce sont des critères qui ne sont pas censurés. Ce sont des critères continus ou des proportions, mais c'est mesuré sur des scores de douleur qui doivent être mesurés chez les malades. Il y a beaucoup de sujets qui sont perdus de vue, en cours de route, et donc de possibles biais d'attrition pour faire plaisir à ma compagne Sylvie. Je n'ai rien d'autre à dire.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci à toi. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je pense être plus court. Le dossier ne comportant aucune étude pédiatrique, je ne vois pas comment on pourrait faire autrement que de proposer un SMR insuffisant.

M. COCHAT, Président.- OK, pour la pédiatrie.

M. MERCIER, membre de la CT.- Pour la pédiatrie, bien sûr.

M. COCHAT, Président.- Quand tu dis pédiatrie, on est sur 18 ans, on est d'accord ?

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui, c'est-à-dire que tout était au-delà de 18 ans, c'était chez des adultes. Par conséquent, les enfants n'avaient pas été étudiés, contrairement aux dossiers d'avant.

M. COCHAT, Président.- Les études adultes s'arrêtent bien à 18 ans, c'est ça ?

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. Avez-vous des questions ou des commentaires pour nos experts ? Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui, je me posais la question de savoir si c'était pertinent de réduire les opiacés comme objectif principal finalement ? La kétamine, en termes d'effets secondaires, en termes de pouvoir addictogènes, est-ce mieux que la morphine ?

M. BONNET, membre de la CT.- Je peux répondre à ça. C'est-à-dire que c'est pertinent parce qu'il faut se mettre dans un contexte post-opératoire où les opiacés sont des agents analgésiques efficaces et qui ont des effets secondaires qui sont les nausées, les vomissements, l'intention d'urine, l'augmentation de la durée d'iléus et qui sont des effets perturbants pour le post-opératoire et qui ne facilitent pas la réadaptation des patients. Il faut utiliser les opiacés quand on en a besoin, bien sûr, mais il y a tout de même une stratégie qui consiste à essayer de diminuer leur consommation dans ces objectifs. Ce n'est pas du tout dans des objectifs de dépendance, d'addiction etc., parce que ce sont des administrations de courte durée, ou du moins c'est un autre sujet.

De ce fait, les protocoles d'anesthésie post-opératoire, ce sont souvent des associations de différents agents qui ont pour objectif de renforcer l'effet principal en diminuant les effets secondaires de chacun. Quant aux effets de type syndrome confusionnel transitoire, dysphorie, hallucinations, que l'on peut observer avec la kétamine, c'est surtout quand on utilise le produit à dose anesthésique, c'est-à-dire au-delà de 2,5 milligrammes par kilo pour le mélange racémique par exemple.

Là, les doses qui sont proposées à visée analgésique sont inférieures de l'ordre de 0,25 milligramme par kilo pour la forme lévogyre, ou 0,5 milligramme par kilo pour la kétamine, mais inférieure à cette posologie. Les effets secondaires que l'on observe avec la kétamine sont cette fois-ci beaucoup plus rares avec, puisqu'ils sont dépendants de la dose, ces posologies.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est démontré ou c'est putatif ? Parce que j'ai cru comprendre que l'objectif principal était la réduction des opiacés. C'est un peu tautologique, quand on dit si on réduit les opiacés, on va sans doute diminuer les effets secondaires. Mais est-ce qu'on le démontre ?

M. BONNET, membre de la CT.- Pas toujours, parce que ça dépend de la quantité. Quand on a, par exemple sur 48 heures, une dose de morphine de 10 milligrammes, c'est largement insuffisant pour montrer une diminution des effets secondaires qui eux aussi sont doses dépendantes. Pour espérer une diminution d'effets secondaires, pour parler en langage courant, il faut au moins 20 à 30 milligrammes d'effets d'épargne morphinique sur 24 heures pour avoir quelque chose d'objectif en termes cliniques. Statistiquement on a une réduction de la consommation d'opiacé, mais ce n'est pas forcément pertinent cliniquement.

M. BLONDON, membre de la CT.- Il faut assumer que le médicament adjuvant n'a pas lui-même des effets secondaires qui dépassent, puisqu'ils ne sont pas mesurés finalement.

M. BONNET, membre de la CT.- « Mesurés », c'est-à-dire ? Dans les essais qui sont présentés là ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui.

M. BONNET, membre de la CT.- Je n'ai pas vu que c'était spécifiquement. Il y a des études de la recherche d'effets secondaires, je n'ai pas vu qu'il était spécifique, sous contrôle de ce que dirait Vincent également.

M. BLONDON, membre de la CT.- Comparés, je veux dire.

M. BONNET, membre de la CT.- Oui. Par exemple, des épisodes de syndromes confusionnels post-opératoires qui ont été décrits avec la kétamine ne sont pas mentionnés dans ces études. Encore une fois, les posologies de eskétamine des études dont on a parlé sont faibles.

M. MINVILLE.- Pour compléter. Il y a deux choses. Un, on a eu une réunion récemment avec l'ANSM, avec plusieurs spécialités, sur une alerte d'effets secondaires aux complications hépatiques, etc. sur la kétamine. Mais c'est dans l'usage chronique sur la dépression ou sur la douleur neuropathique. En per-opératoire, on n'a pas d'effets secondaires, on n'a pas d'atteinte hépatique, on n'a pas de choses comme ça.

Le problème des confusions postopératoires, on a eu beaucoup de littérature dessus, d'abord, il faut l'utiliser quand il y a indication, c'est-à-dire sur la chirurgie prévue comme douloureuse. Maintenant, on arrive à le savoir. Deuxièmement, comme l'a dit Francis Bonnet, on sait les posologies qu'il faut mettre pour avoir un effet sans avoir les effets secondaires. Après, on n'est jamais à 100 %, mais grosso modo on a ça.

Après, c'est très important de diminuer les opioïdes, parce que là, vous êtes tous au courant de la crise des opioïdes aux Etats-Unis. C'est-à-dire que si l'on ne casse pas la douleur aiguë post-opératoire, là, on va vers une consommation chronique d'opioïdes de morphinique. Parce que les médecins généralistes ne gèrent pas bien, c'est encore une autre question, la chronicisation de la douleur, ils ne savent pas quoi mettre en place. Du coup, la réponse c'est de mettre des morphiniques et on se retrouve avec des gens qui ont des morphiniques au long cours.

Cette diminution des morphiques, pour nous, c'est quelque chose qui compte. On les utilise quand il faut, mais tout ce qu'on peut faire pour les diminuer, on l'utilise. C'est ce qu'a dit Francis. On utilise ce qu'on appelle une analgésie multimodale, c'est-à-dire qu'on utilise plein de produits pour diminuer les effets secondaires de chaque produit. Principalement, ce qu'on a en tête, ce sont les morphiniques.

M. COCHAT, Président.- Merci Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste apporter une petite correction sur les effets centraux, ou tout au moins d'hallucination, qui sont semble-t-il bien moins observés chez l'enfant. Il y a certainement une différence entre enfants adultes quant à ce sujet.

D'autre part, la kétamine est assez intéressante par son effet sédatif et également analgésie, qui respecte la ventilation spontanée, ce qui permet de faire des gestes douloureux courts, notamment au niveau des urgences pédiatriques. C'est vraiment un produit intéressant.

Enfin, il peut avoir un effet important par voie intra-nasale, ce qui permet d'éviter de poser une voie intraveineuse.

On ne peut pas jeter la kétamine avec l'eau du bain, mais c'est à garder dans certaines indications, ce qui avait été valorisé lors de l'évaluation précédente. Dans ce dossier, il n'y a vraiment aucune donnée. Par conséquent, on ne peut recommander qu'un SMR insuffisant.

M. COCHAT, Président.- Je voulais vous demander ce que vous pensez de la comparaison avec l'anticox 2. Le fait de l'avoir comparé, c'est l'étude d'Argiriadou qui utilise l'anticox 2, est-ce un préparateur cliniquement pertinent ?

M. MINVILLE.- Non. En fait, c'est même une catastrophe méthodologique finalement, c'est ce qu'on disait. Maintenant, on fait une analgésie multimodale et les AINS que ce soit un anticox 2 ou un anticox, peu importe, c'est notre meilleur allié en anesthésie, en analgésie post-opératoire. Dire que ne le donne pas, c'est une perte de chance pour le malade. Oui, je vais montrer quelque chose. Je ne vous donne rien, je vais vous ouvrir la hanche, versus je vous donne un petit truc qui fait un effet, je vais montrer quelque chose statistiquement un petit p.

Le problème de toutes ces études, ce qui manque, c'est une vraie analgésie moderne, multimodale, accompagnée avec tous les moyens médicamenteux et non médicamenteux, versus ça. Encore une fois les études, la question ce n'est pas : est-ce un adjuvant de l'ALR ? Non, il n'y a aucune étude qui répond ou qui pose cette question. C'est : cela a-t-il un effet potentiel d'analgésie ? Là, on ne revient pas sur les bénéfices de la kétamine, je suis complètement d'accord. Nous l'utilisons tous les jours. C'est un de nos bons alliés en analgésie post-opératoire. Par contre, adjuvant d'ALR, on n'a aucune étude qui en parle.

M. COCHAT, Président.- C'est clair. D'autres questions ou commentaires ?

M. MERCIER, membre de la CT.- J'ai juste un petit point, c'est que comme le dossier précédent où il y avait vraiment une présentation différente, ce qui est tout à fait remarquable, c'est de

voir que l'eskétamine, qui est utilisé largement dans les pays de *Middle Europa*, c'est-à-dire Autriche, Hollande et en Allemagne, alors que pour des raisons historiques, elle n'a jamais été utilisée dans les pays d'Europe occidentale inclus, en France, en Belgique et éventuellement Italie.

M. COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste apporter une précision concernant l'AMM. Dans l'indication de l'AMM, c'est clairement écrit adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, qui est très large. Mais ensuite, dans la rubrique posologie, il y a tout de même une précision de cette indication, car il est écrit pour la supplémentation analgésique de l'anesthésie régionale et locale. Là est indiquée la posologie, qui est effectivement plus faible que dans les autres indications. En perfusion intraveineuse bien sûr. Je voulais juste apporter cette précision qui éclaircit un peu l'indication qui est très large.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci. Monsieur Mainville, on vous remercie beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Merci.

M. MINVILLE.- Merci. Bonne journée.

(Vincent Minville quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez des questions ou des commentaires résiduels. Dans ce cas, je propose qu'on passe au vote avec un vote de toute façon, qui sera en miroir, puisqu'il y a la pédiatrie pour laquelle on rejoint complètement la proposition de Jean-Christophe de mettre en SMR en miroir pour la pédiatrie. Pour ce qui est de la partie non miroir, nous étions plutôt favorables à un SMR faible. Il y a une demande d'ISP aussi. Pas d'ISP a priori.

Je vous laisse voter pour le SMR, ASMR dans l'indication principale et le miroir pour la pédiatrie.

M. CLANET, Vice-Président.- Peut-on avoir l'avis de Francis en définitive sur le SMR. J'ai entendu Monsieur Minville qui disait que c'était insuffisant.

M. BONNET, membre de la CT.- En fait, j'hésitais entre faible et insuffisant. Si on s'en tient strictement au libellé, je mettrais insuffisant.

M. COCHAT, Président.- En pratique, Francis ou le chef de projet, savez-vous s'il est vraiment utilisé actuellement dans cette indication, dans les faits ?

M. BONNET, membre de la CT.- Mais comme l'a dit Vincent Minville, la eskétamine, on ne l'a pas encore bien sûr.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais la kétamine.

M. BONNET, membre de la CT.- La kétamine on l'a dans la main, si je puis dire, parmi tous les produits. Il est tout à fait utilisé dans l'indication des études, même si des études n'étaient pas tout à fait de très bonnes études, c'est-à-dire comme adonne des protocoles d'analgésie. C'est quotidien, effectivement, à faible posologie. Il peut être associé à des techniques d'anesthésie loco-régionale comme cela a été évoqué, y compris les techniques d'anesthésie loco-régionale qui sont elles-mêmes utilisées en post-opératoire pour renforcer l'analgésie qu'on souhaite obtenir. Il y a une utilisation quotidienne comme ça.

La difficulté du dossier, c'est que si on s'en tient au libellé « adjuvant d'une anesthésie loco-régionale », on a essayé de dire que ce n'était pas ça. Ce n'était pas exactement bien ficelé, comme libellé. Donc je mettrais insuffisant sur ce libellé.

Si par contre, on considère qu'il y a un potentiel d'utilisation en association à d'autres analgésiques pour renforcer l'analgésie post-opératoire, que ces protocoles contiennent un anesthésique local ou pas, parce qu'il y a d'autres études que nous n'avons pas mentionnées, bien sûr, mais qui concernent ce sujet. A ce moment-là, je mettrai plutôt faible V. Cela explique un peu mon...

M. COCHAT, Président.- Oui, mais le cadre qui nous est posé voir imposé, c'est adjuvant à l'anesthésie loco-régionale, c'est ça ?

M. BONNET, membre de la CT.- Là, pour moi dans ce cadre c'est insuffisant V.

M. MERCIER, membre de la CT.- Non, c'est insuffisant, ce n'est pas V.

M. BONNET, membre de la CT.- Oui, insuffisant.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est en lien avec la précision que je me suis permis d'apporter, notamment dans la posologie, c'est bien écrit : « pour la supplémentation », donc il y a le versant analgésique qui oriente un peu le libellé, qui est large. Une des propositions, ce serait peut-être la deuxième option qui était discutée, c'est que soit on restreint le SMR dans ce versant soit l'autre option aussi, s'il y a un SMR faible qui est voté dans l'indication globale, c'est de spécifier dans la stratégie thérapeutique comment utiliser ce produit. Cela peut être une option aussi. Il y a les deux. Là, on vous a préparé les deux diaporamas possibles si vous voulez faire un SMR miroir.

M. COCHAT, Président.- La proposition de le mentionner dans la stratégie impose qu'auparavant on ait voté en SMR suffisant.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait.

M. COCHAT, Président.- Cela conditionne ça. Cette hypothèse m'irait pas mal, mais ça part du principe qu'on vote un SMR suffisant.

M. BLONDON, membre de la CT.- Les autres indications qu'on avait déjà votées ne couvrent pas l'analgésie post-opératoire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais vous relire les autres indications.

- La première c'est induction et maintien à l'anesthésie générale comme seule anesthésique, ou en association avec des hypnotiques, SMR important.
- La deuxième : anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence.
- La dernière : contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle, l'intubation qui a eu un SMR important également en 2021.

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas ce que tu en penses, Francis, mais je suis assez partant avec cette proposition, si l'on vote suffisant, de mentionner cela dans la stratégie. Cela me paraît pas mal.

M. BONNET, membre de la CT.- Tout à fait d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous le refera relire, Monsieur Bonnet.

M. COCHAT, Président.- Oui, cela pourrait être un SMR suffisant, et dans ce cas, vous indiquez celui que vous souhaitez, incluant la proposition de complément d'information dans la stratégie que Deborah vient de nous présenter, et dans tous les cas, le miroir pour les deux autres cas, c'est-à-dire l'enfant et finalement le traitement adjuvant de l'anesthésie loco-régional.

Finalement, je me pose une question réglementaire. Cela veut dire que là, que propose le chef de projet, c'est une indication que l'on rajoute. Peut-on à ce stade rajouter une indication qui n'est pas celle de l'AMM, qui élargit un peu le...

Un chef de projet pour la HAS.- Non, je ne le voyais pas dans ce sens. C'était plutôt une restriction. Là, je parle sous le contrôle de François Bonnet, on a bien compris qu'adjuvant, ça sous-entendait plusieurs versants. Du fait que dans la posologie, ce soit précisé pour la supplémentation analgésique de l'anesthésie régionale et locale, ce qui respecte ce qui est écrit dans l'AMM, cela nous permettrait d'orienter la restriction du SMR, si le SMR est suffisant.

M. BONNET, membre de la CT.- On ne considère que le versant analgésique de l'affaire.

M. COCHAT, Président.- C'est ça.

Un chef de projet pour la HAS.- Sachant après, je le rappelle, que le Professeur Chevret vous a tout de même rappelé toutes les limites de ces études, même dans ce versant de l'indication.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. On peut passer au vote comme ça, avec deux miroirs tout de même.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous votez dans l'indication de l'AMM et on rajoutera au paragraphe la place dans la strate, selon le SMR ? Ou vous préférez l'autre proposition ?

M. COCHAT, Président.- La deuxième proposition, celle qu'on vient de discuter avec précision dans la strate. Vous votez bien deux miroirs. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR faible : 11

SMR Insuffisant : 10

SMR Modéré : 1

ASMR V : 12

Miroir insuffisant : 22

Miroir insuffisant : 22

Pas d'ISP : 22

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le SMR, nous avons 11 voix pour faible, 10 voix pour insuffisant et 1 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 12 voix pour le niveau V. Pour les deux miroirs, nous avons 22 voix, insuffisant 22 voix, et pas d'ISP.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste, pour la rédaction, pour être sûre sur SMR faible, on indiquera en adjuvant de l'anesthésie régionale en supplémentation analgésique pour restreindre le SMR.

M. COCHAT, Président.- Oui, si Francis est d'accord. Francis, tu es d'accord ?

M. BONNET, membre de la CT.- Oui. Parfaitement.

M. MERCIER, membre de la CT.- Honnêtement, le dossier était faible.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous.

Index

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

phéno5

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