



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 2024

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. BYFAVO - Examen – Inscription

Mme MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret et Francis Bonnet seront nos rapporteurs internes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste collectivités de la spécialité BYFAVO, le rémimazolam, au dosage de 20 milligrammes dans l'indication chez l'adulte pour la sédation procédurale et au dosage de 50 milligrammes chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

Le rémimazolam est une benzodiazépine à action ultra courte. Concernant les revendications du laboratoire pour ces deux indications, il revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Au niveau des données disponibles, au total, le laboratoire a déposé neuf études cliniques à l'appui de sa demande. Il a déposé six études dans la sédation procédurale. Il y avait deux études de phase 3 pivotales, qui étaient les études 006 et 008, de méthodologie commune. Il y avait également une étude confirmatoire, l'étude 015. Elles étaient toutes randomisées, comparatives versus placebo, en double aveugle. Il y avait également un groupe midazolam suivi en ouvert et descriptif uniquement, chez une cohorte de patients programmés pour une coloscopie ou une bronchoscopie, en association au fentanyl.

Il y avait également une étude de phase 2b, l'étude 004, une étude de recherche de dose. Il y avait également deux études, l'une de phase 2b (l'étude RF5) et l'une de phase 3 (l'étude RF6), de non-infériorité, randomisées en simple aveugle, comparatives versus le propofol.

Concernant ensuite les données dans l'indication de l'anesthésie générale, il y avait trois études. Il y avait une étude de phase 2b/3 japonaise, l'étude ONO-2745-05. Elle était comparative versus propofol, randomisée et en simple aveugle. Il y avait également une étude européenne, l'étude 022, comparative versus propofol également, randomisée et en simple aveugle. Pour finir, il y avait une étude de phase 2, de recherche de dose, uniquement descriptive.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Bonnet et au Professeur Chevret. Je leur laisse la parole pour la présentation de leur rapport et de leurs slides.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Comme cela vient d'être dit, le rémimazolam est une benzodiazépine. En fait, on voit bien que c'est une structure qui est proche de son grand frère, le midazolam, qui est la benzodiazépine la plus utilisée actuellement en anesthésie.

Cela exploite finalement les données pharmacocinétiques qui montrent ici qu'aussi bien en termes de clearance, de volume de distribution, de demi-vie, le rémimazolam se présente comme une molécule d'action plus brève que le midazolam, qui était utilisé en anesthésie jusqu'à présent.

En matière de développement, les études ont été conduites à la fois aux États-Unis et en Asie, et actuellement, le produit est approuvé en Chine, au Japon, je crois en Corée, et également aux États-Unis pour la sédation. C'est important parce qu'on va voir qu'en termes de cible, l'approche est un peu différente du moins entre les États-Unis et l'Europe parce qu'aux États-Unis, notamment pour l'indication de sédation et de sédation pour procédure invasive, c'est un produit qui est utilisé par les gastroentérologues, contre lesquels je n'ai rien du tout, mais qui sont différents dans leurs approches que ne peuvent l'être les professionnels d'anesthésie. Notamment en matière de safety, il y a des préoccupations un peu différentes.

Comme cela vient d'être dit, il y a effectivement deux présentations. C'est juste une question de haute dose. Il y a une présentation pour la sédation avec des doses plus faibles que la présentation pour l'anesthésie.

Je donne quelques éléments contextuels, déjà pour expliquer que la sédation et l'anesthésie ne sont pas deux choses complètement séparées. Il y a un continuum entre les deux et ce continuum, en fait, est lié à la variabilité de l'effet, qui dépend évidemment de la dose d'hypnotique que l'on administre, quel que soit d'ailleurs l'hypnotique, mais cela dépend aussi des stimulations qui sont appliquées sur le patient, qu'elles soient chirurgicales ou invasives.

Le niveau de sédation ou d'anesthésie n'est pas fixe, mais varie tout au long d'une procédure. Au cours d'une même procédure, l'objectif est de maintenir la sédation si on souhaite une sédation ou l'anesthésie à peu près au même niveau et de façon stable. Cela implique, et c'est important pour la compréhension des essais qui vont venir après, une adaptation et une variabilité dans les doses administrées, qui fluctuent dans un range donné au cours de la procédure.

En fait, cette adaptation nécessite un monitoring. C'est le job des professionnels de l'anesthésie d'appliquer ce monitoring. Ce que l'on peut appeler des effets adverses, comme par exemple une hypotension ou une apnée, ce ne sont pas vraiment des effets adverses en termes d'anesthésie. Ce sont simplement des effets auxquels on doit faire face au cours de la procédure.

La sédation pour geste invasif, qui est la première indication, est quelque chose qui est de plus en plus demandé. Comme je l'ai dit tout à l'heure, la couverture de ces procédures est faite à 90 % par des professionnels d'anesthésie en France — et un peu moins, mais de façon générale un peu dans le même genre dans toute l'Europe —, par opposition à ce qui se fait aux États-Unis où moins de la moitié de ces procédures, pour des raisons économiques, sont couvertes par des professionnels de l'anesthésie.

Le besoin est en forte augmentation. Pour donner une idée, il y a environ 1,5 million de procédures endoscopiques digestives pratiquées en France chaque année. Le circuit de soins est en fait le plus souvent ambulatoire. Cela veut dire que le besoin médical, en termes d'agents et de produits, c'est celui de produits d'action rapide, qui soient rapidement actifs et rapidement réversibles. Par rapport au rémimazolam, qu'on présente, il y a de nombreux comparateurs qui existent déjà. On va dire que les deux principaux sont le propofol et le midazolam, mais il y a aussi l'étomidate, le rémifentanyl, qui est un opiacé d'action rapide, la dexmédétomidine et la kétamine, dont nous avons déjà discuté précédemment.

Enfin, comme je l'ai dit, tous les agents, qu'ils soient qualifiés de sédatifs ou anesthésiques, sont dépresseurs respiratoires et hypotenseurs, donc on peut considérer que ce sont des effets qui sont inhérents à l'emploi de ces molécules, mais qui ne sont pas forcément des effets adverses.

Les études principales sont représentées ici. La première étude est une étude de phase 2b. On voit que c'est une étude de dose-range. Pour ce qui est du rémimazolam, on a une dose bolus qui est de 5, 7 ou 8 milligrammes suivie d'une dose additionnelle qui est de 3 pour le 5, de 2 pour le 7 et de 3 pour le 8. Le comparateur est le midazolam, avec une dose de 2,5 milligrammes, avec un bolus additionnel de 1 milligramme. Tous ces patients, en plus, reçoivent du fentanyl, qui est un opiacé. C'est un traitement qui est fixe pour tout le monde.

Le critère d'évaluation est le score de sédation. Le MOOA est un score très simple qui consiste à regarder la réponse des patients à des stimulations verbales, tactiles ou nociceptives. Le critère principal est la réussite de l'examen sans recours à des doses supplémentaires, soit de rémimazolam, soit du comparateur, sans avoir besoin de ventilation assistée du fait d'une apnée, et en maintenant le score de MOOA inférieur à 3.

On voit qu'on atteint ce résultat, en fonction des doses de rémimazolam, dans plus de 90 % des cas, alors que c'est seulement dans 75 % des cas avec le midazolam. On pourrait dire simplement que la dose de midazolam a été mal calculée et qu'il fallait donner simplement un peu plus pour obtenir le même effet. Ce qui est plus intéressant, ce sont les délais d'induction et de récupération. On voit qu'ici, ces délais sont de 2-3 minutes dans les groupes rémimazolam versus 5 minutes dans le groupe midazolam. On a donc un petit différentiel qui est en faveur du rémimazolam, tandis que les temps de récupération sont les mêmes.

Ensuite, je vous ai mis deux études de phase 3, l'étude de Rex de 2018 et l'étude de Pastis de 2019, qui sont faites avec le même design, qui est un peu compliqué. Je pense que Sylvie va commenter cela. C'est vrai que c'est un peu compliqué en ce sens que d'une part, on a une partie des études qui est randomisée contre « placebo » - entre guillemets, et on va voir ce que c'est que le placebo - avec une randomisation qui est de 1 pour 3, c'est-à-dire 3 patients qui reçoivent le traitement versus 1 patient qui reçoit le placebo, et en plus on a un bras midazolam de 103 patients dans l'étude Rex, par exemple, qui est en ouvert.

Je vous passe sur les doses, 5 versus plus de 5, avec des doses additionnelles de 2,5 milligrammes pour obtenir l'effet d'induction avec le rémimazolam, et le même principe pour le comparateur, mais avec une dose initiale de midazolam de 1,75 avec une dose add-on de 1 milligramme, et des doses additionnelles. Tout le monde reçoit du fentanyl, comme je l'ai dit, mais la dose de fentanyl elle-même va être adaptée au cours de l'étude. C'est-à-dire qu'ils ont pensé que le bolus initial était trop fort, donc ils ont donné 50 microgrammes après, avec des top-up de 25 microgrammes. C'est nécessaire parce que je vous rappelle qu'il y a un groupe placebo.

Comme vous pouviez vous y attendre, quand on regarde le succès de la procédure et qu'on regarde les résultats dans les groupes placebo, il y a les résultats qui sont exprimés pour les deux études, celle pour les endoscopies digestives de Rex et celle pour les endoscopies bronchiques de Pastis. C'est 1,7 % et 4,8 % sous placebo. Ce n'est pas un scoop, bien sûr. Cela veut dire qu'il a fallu quelque chose d'autre, en l'occurrence du fentanyl, pour faire la

procédure quand on avait démarré avec du placebo. Par contre, quand on utilise le rémimazolam, on a des taux acceptables, encore qu'avec 80 %, ce n'est pas acceptable dans la routine d'avoir un taux d'« échec » de 20 %. Plus exactement, là encore, il a fallu augmenter la dose initiale.

Sous midazolam, c'est pareil on n'a qu'un quart à un tiers des patients qui peuvent avoir la procédure dans le range de doses qu'on a administré, mais là encore, c'est un choix des doses qui ont été proposées. Si on avait proposé une dose supérieure, peut-être et même certainement qu'on aurait eu un résultat également supérieur. Je vous rappelle que par ailleurs, le groupe midazolam était un groupe ouvert.

Cela illustre parfaitement le fait qu'on peut faire très bien la procédure sous rémimazolam. Je ne dirai rien par rapport à la comparaison, qui n'a pas trop de sens cliniquement d'une part, mais cela montre quand même la maniabilité du produit.

Après, vous avez une autre étude qui regarde sur les sujets ASA III si c'est possible. Je ne la commente pas, mais on a de bons résultats. C'est-à-dire qu'on arrive à faire la procédure avec le rémimazolam pour des patients qui sont avec un statut ASA plus sévère que des patients lambda.

La dernière étude, celle de Wang, est une comparaison sur le même principe. Il y a l'étude R5 de Wang et l'étude R6, qui sont des comparaisons entre le rémimazolam et le propofol, avec le même traitement associé qui est le fentanyl et le même critère qui est le pourcentage de réussite sans ajouter au-delà de ce qui était prévu dans le protocole initial. On a des taux de réussite, cette fois, qui sont strictement comparables entre les deux, avec un peu plus d'effets secondaires dans le groupe propofol, mais parmi ces effets, par exemple, il y a la douleur à l'injection du produit, qui est quelque chose qu'on connaît très bien et qu'on peut éliminer dans 100 % des cas avec un petit bolus de lidocaïne injecté avant le propofol. On ne peut donc pas considérer que cet effet, dans la comparaison, soit péjoratif.

Ça, c'était les études pour la sédation.

Sur la diapositive suivante, je reprends l'étude 2b initiale pour vous montrer qu'au cours d'une même procédure, vous voyez que le score MOOA varie largement. Il varie en fonction de la dose. La ligne bleue, c'est la dose la plus importante de rémimazolam. On voit bien qu'avec la dose la plus importante, on atteint des scores de 1, c'est-à-dire un patient qui ne répond qu'aux stimulations nociceptives fortes, donc quasiment anesthésié. C'est pour illustrer cette notion et le fait que sur la ligne noire on voit le midazolam, qui correspond à des zones de sédation moindre, probablement parce que la dose de midazolam était inférieure à ce qui aurait été nécessaire pour faire la procédure.

On passe à la partie anesthésie. Pour la partie anesthésie, le comparateur est le propofol, qui est le produit le plus utilisé en anesthésie, aussi bien pour l'induction que pour l'entretien. On a trois études, avec des randomisations qui sont de 1 pour 2. Si on prend la première étude, on a 77 patients qui reçoivent du propofol et deux groupes rémimazolam de plus de 150 patients chacun, avec deux doses initiales, cette fois-ci plus fortes, des bolus de 6 et 12 milligrammes pour l'induction initialement, et ensuite des doses d'entretien. On a pour le comparateur, qui est le propofol, des doses qui sont habituelles pour ce type de produit.

Ce qu'on considère comme un succès en critère principal, c'est de faire l'anesthésie sans ajouter aux doses qui ont été prévues initialement, sans mouvement du patient pendant la procédure, sans signe de réveil et sans effet secondaire. On obtient cet effet-là pour 100 % dans les trois groupes, avec des délais d'induction dont on voit qu'ils sont très courts, et c'est intéressant, parce que pour une benzodiazépine, ces délais sont exprimés en secondes et ils sont de l'ordre d'une centaine de secondes pour le rémimazolam. C'est un peu plus long qu'avec le propofol, mais cela reste très acceptable pour une induction d'anesthésie. On a par contre un peu plus d'effets secondaires — c'est indiqué en dessous avec 39 %, 43 % et 61 % — semble-t-il avec le propofol, encore que la différence ne soit pas significative.

L'étude d'après, c'est l'étude CNS7056-022, est intéressante parce qu'elle regarde la stabilité de l'anesthésie en la monitorant avec ce qu'on appelle un critère de monitoring qui est l'analyse bispectrale, le BIS. C'est un critère qui correspond à la dispersion de l'activité électroencéphalographique. Sous anesthésie, disons que cette dispersion se resserre et elle est normée de 0 à 100. On considère qu'un sujet est anesthésié quand sa valeur de BIS est entre 27 et 60. On voit qu'avec les deux protocoles, rémimazolam et propofol, on obtient presque dans 100 % des cas une valeur de BIS inférieure à 60, donc on anesthésie les patients, et pendant la durée de la procédure, on obtient de façon assez comparable un temps dans le range 27-60 qui est de l'ordre de 70 % du temps pour l'ensemble des patients, respectivement 68 % et 78 %. Il n'y a donc pas vraiment de différence significative.

Par contre, en phase de réveil, on a un réveil un peu plus lent, de 15 minutes, avec le rémimazolam par rapport au propofol.

L'étude d'après, qui compare le rémimazolam à une combinaison propofol + sevoflurane, qui est un agent anesthésique inhalé, arrive aux mêmes conclusions. Là, je vous ai simplement mis le délai d'extubation pour vous montrer qu'il était un peu plus long également avec le rémimazolam, qui, j'ai envie de dire, reste une benzodiazépine, par rapport au propofol qui est l'agent de référence.

Pour résumer ces études, on peut retenir que le rémimazolam, dans le fond, est un agent maniable, adapté aussi bien pour la sédation que pour l'anesthésie. En ce qui concerne l'anesthésie, c'est quelque chose d'un peu innovant par rapport aux autres benzodiazépines, mais pas par rapport aux produits hypnotiques existants. On peut le considérer plus maniable que le midazolam pour la sédation et équivalent au propofol. Pour l'anesthésie, il est tout à fait équivalent aux autres agents hypnotiques et notamment au propofol.

Dans les deux cas, aussi bien pour la sédation que pour l'anesthésie, on peut considérer que les besoins étaient déjà couverts avec des agents hypnotiques et des opiacées, que l'on sait manier, donc la proposition est de dire que comme pour les autres agents hypnotiques, on peut proposer un SMR important, mais par contre, que l'ASMR peut être considérée à V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Francis. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, vous avez compris qu'il y avait plein d'études avec des noms un peu à coucher dehors. J'en ai revu surtout quatre. Les études CNS7056-006 et 008 sont dans la sédation. Ce qui m'a gênée, c'est quand même le fait qu'il y ait trois groupes, et le choix du comparateur. D'après ce que je comprends, le plus pertinent était le midazolam

alors que le midazolam est une comparaison qui se veut descriptive et qui a été réalisée en ouvert alors que le double aveugle concerne uniquement la comparaison entre rémimazolam et placebo.

Le critère principal était un critère composite qui définissait l'échec par l'un de ses trois événements. Le succès est donc défini au contraire par le fait que les trois devaient être vérifiés. Là, c'est un essai en double aveugle, mais ce qui m'a gênée, c'est quand même le choix arbitraire des seuils à ne pas dépasser et sur le fait que ce soit 5 doses sur un quart d'heure. Je ne sais pas si tu veux revenir dessus. Pourquoi pas 6, pourquoi pas 4 ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Absolument. C'est exactement cela. Pourquoi pas 6, pourquoi pas 4 ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un peu le problème dans ces critères de jugement. Il faut que cela ait un sens pour tout le monde. Je me suis demandé si cette définition du succès te semblait robuste, valide, pertinente. C'est la première chose.

La deuxième chose qui m'a gênée, même si je sais que nous ne sommes pas là pour cela, c'est que dans le calcul d'effectif, vu les hypothèses qu'il y avait contre placebo qui étaient d'un taux de succès de 30 % versus 90 %, il fallait deux groupes de 15 malades. Comme on l'a vu, ils ont choisi un déséquilibre 1 à 5, ce qui les a conduits à inclure beaucoup plus de malades. Cela m'a un peu gênée quand même.

Enfin, comme pour tout critère composite, quelle est la part de chaque composante ? L'échec vient justement de ce fameux critère de 5 doses maximales. Je me suis demandé si c'était 6, si c'était pile 5. On ne sait pas de combien on s'est écarté dans le nombre de doses pour obtenir ce succès ou cet échec.

La deuxième diapositive est sur l'échec chinois RT6. Au départ, j'ai lu que c'était un essai de supériorité. Après, c'est devenu un essai de non-infériorité. Je ne suis pas sûre d'avoir compris à quel moment cela a changé. C'est pareil, la marge est de -5 % sur un critère qui est le même que tout à l'heure. C'est un essai en simple aveugle, et cela revient à dire que le médecin connaît, puisque c'est en ouvert pour l'évaluateur, donc pour moi, dans un essai de non-infériorité, il peut avoir un biais d'évaluation, surtout que j'imagine que peut-être, l'envie de donner une dose de plus quand on sait dans quel bras on est peut impacter le choix de l'anesthésiste. Je ne sais pas.

Il y a les mêmes questions sur la pertinence du critère et des composantes.

Vous voyez qu'ils ont fait deux analyses chez les traités et en per protocole, avec des bornes inférieures qui sont de l'ordre de 2,5 %, donc ce qui m'a gênée, c'est que je n'étais pas du tout certaine d'avoir compris que ce choix de borne avait été justifié avant le début de l'étude, là encore avec une randomisation déséquilibrée à 3 pour 1.

Sur les anesthésiques, il y a deux essais de non-infériorité, le premier au Japon avec trois groupes, mais deux doses, avec là encore les deux doses en simple aveugle, mais la comparaison au propofol en ouvert, donc on se retrouve encore avec un essai pour lequel l'investigateur est en ouvert, avec possiblement un biais d'évaluation. Le critère pour

l'anesthésie a changé. Je me suis posé aussi la question de la part de subjectivité sur le mouvement du corps. Je me suis demandé ce qu'on appelait un mouvement du corps.

Ce qui m'a frappée, c'est qu'il n'y a aucun échec dans les trois bras. C'est un essai de non-infériorité. Pour le coup, je me suis demandé si cela avait un sens d'avoir choisi ce critère dans lequel on n'attend aucun événement, ce qui n'est pas sans poser de questions notamment sur le calcul de l'intervalle de confiance exact ou pas puisque quand on a zéro événement, la méthode de calcul n'est pas si simple. Moi, je l'ai calculée, je trouve au-delà de 10 %, surtout qu'ils ont choisi 10 %, ce qui est énorme. Cela m'a quand même étonnée d'avoir choisi ce critère. Je ne sais pas ce que tu en penses.

Enfin, sur le dernier essai, c'est un essai en deux groupes parallèles, toujours de non-infériorité, toujours avec une marge de -10 %, mais cette fois sur un autre critère qui est le pourcentage passé en dessous d'un certain seuil sur un enregistrement de l'ECG d'après ce que j'ai compris.

Je me suis interrogée là encore sur la robustesse de ces résultats. Moi.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui, c'est une technique dérivée de l'électroencéphalogramme qui monitorise la profondeur de l'anesthésie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a le pourcentage de temps passé.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui, c'est le pourcentage de temps passé dans un range donné de valeurs.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce que je n'ai pas compris, c'est si la machine te donne la valeur du NarcoTrend ou si elle te rend le pourcentage.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Elle t'affiche la valeur en permanence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord. Tant mieux, parce que comme c'est un essai en ouvert, cela sous-entend que le critère est relativement plus objectif, si je comprends bien. Là, ils ont fait une analyse sur la population per protocole et sur la population traitée. Là encore, il y a eu deux analyses intermédiaires en plus de l'analyse terminale, mais il n'y a pas eu de contrôle du risque alpha.

Ils donnent une borne inférieure à -10 %, et en fait, à l'analyse intermédiaire, la borne inférieure de l'intervalle de confiance était à -7,48. Effectivement, on peut se dire qu'on est au-delà de 10 %, mais comme on ne contrôle pas l'alpha et que plus l'alpha est petit, plus l'intervalle est large, je me permets d'émettre quelques doutes sur le fait qu'une analyse correcte qui aurait contrôlé le risque alpha aurait conduit à la même conclusion.

Enfin, la deuxième chose qui m'a gênée sur cet essai en ouvert, c'est qu'il y a eu beaucoup de déviations protocolaires qui étaient trois fois plus nombreuses dans le groupe traité, et la déviation protocolaire est défini comme empêchant une évaluation précise et suffisante du critère principal. En fait, c'était le fait d'utiliser des sédatifs de secours. Je me suis demandé aussi si on n'avait pas exclu des malades qui possiblement conduisaient à une modification de la conclusion. Je me suis interrogée, là encore, sur la robustesse de ces résultats.

Merci.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Si je peux reprendre la main pour compléter ce que vient de dire Sylvie et essayer de donner un éclaircissement, en fait, les études sont une cote mal taillée parce qu'elles prétendent s'adapter aux conditions de l'anesthésie, mais dans un range de doses qui était quand même limité et fixé. C'est pourquoi, d'ailleurs, comme critère de jugement, il est pris le nombre de doses additionnelles par rapport à ce qui était prévu.

Vraisemblablement, ce qui aurait été plus pertinent, c'est de ne pas limiter la dose, mais de fixer un objectif comme par exemple le pourcentage de temps avec le Narcotrend inférieur à 60, ou une valeur sur le score MOOA inférieure à 3, quelle que soit la dose de midazolam ou de rémimazolam qu'on pouvait administrer.

Je pense que le fait de limiter la dose était en partie lié au fait que les études ont été menées, notamment pour la sédation, en milieu non anesthésique, avec donc cette préoccupation de safety, c'est-à-dire de ne pas se retrouver confronté à des problèmes d'apnée et des choses comme cela. Ça, c'est une partie de l'explication qui explique le caractère un peu alambiqué des études.

Moyennant cela, on peut quand même en retenir que le produit lui-même, de par sa cinétique d'action, c'est-à-dire la rapidité d'action et la réversibilité, se rapproche plus d'un agent hypnotique de type propofol que le midazolam antérieurement, et a fortiori, les autres benzodiazépines, qu'on n'utilise plus d'ailleurs depuis un certain temps. Mon commentaire est celui-là.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens sur le côté sédation. Est-ce que finalement, la posologie est établie et à peu près claire ou est-ce qu'il faudra l'utiliser comme de la titration et s'adapter ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Prenons le propofol aujourd'hui. Il y a effectivement une dose de départ. Par exemple, mettons qu'on dise que pour faire une induction, c'est 2,5 milligrammes par kilogramme. Évidemment qu'on s'adapte à l'effet qu'on obtient, qui est instantané. On regarde par exemple le moniteur de profondeur de l'anesthésie, etc. C'est de la titration au lit du patient dans la clinique courante. Il y a un range de dose qui est proposé, et évidemment on ne va pas faire quatre fois la dose annoncée ici, mais on adapte sa dose à l'effet qu'on obtient sur un patient donné. Ça, c'est toujours de la titration.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ça, c'est pour l'anesthésie, mais pour la sédation ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est pareil.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'usage du propofol est à peu près standardisé, sur un geste.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- D'accord, mais c'est toujours une titration. C'est pareil, la sédation, c'est toujours une titration, sans compter que quand on fait une induction, on obtient un niveau de sédation ou d'anesthésie, et ensuite, quand on fait le geste invasif derrière, il faut parfois augmenter la dose administrée pour pouvoir faire face à des stimulations. La pratique, c'est toujours une titration.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais faire un commentaire sur les fibroscopies bronchiques, en tout cas dans l'hôpital public. Il y a un besoin qui n'est pas couvert pour le moment. Comment faire pour qu'une fibroscopie bronchique soit un examen qui ne soit pas trop désagréable, tout en évitant de faire une anesthésie générale, parce que les ressources anesthésiques et les ressources de bloc ne suffiraient pas pour faire toutes les fibroscopies bronchiques qu'on fait ? Nous, nous bricolons avec du MEOPA, ou bien nous donnons du midazolam sur un sucre, mais c'est du bricolage et ce n'est pas satisfaisant. Là, j'étais intéressé par les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament qui, si j'ai bien compris, essaie de se positionner à mi-chemin entre une benzodiazépine et le propofol.

Néanmoins, les protocoles qui ont été utilisés ici, d'abord, c'est fentanyl pour tous - je parle de la fibroscopie bronchique -, puis après on ajoute soit du placebo, soit autre chose, et en fait, cela ne répondra pas à notre besoin, malheureusement pour nous, praticiens hospitaliers qui réalisons des fibroscopies en ambulatoire, la plupart du temps, dans le service, dans une pièce dédiée, mais sans faire appel à l'anesthésiste. Cela restera quand même un besoin non couvert.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est une autre discussion mais tu as complètement raison de dire qu'autant, en endoscopie digestive, le besoin médical au sens de la santé publique est couvert, autant, en fibroscopie bronchique, c'est la situation que tu décris avec le besoin tel que tu le décris également. La réponse, que ce soit avec du rémimazolam ou avec d'autres produits, c'est d'établir des protocoles de sédation pour cette activité. D'ailleurs, toutes les études ont été publiées dans des revues de gastroentérologie, donc elles s'adressent à leur cœur de cible qui sont les gastroentérologues. De la même façon, l'idée serait que les pneumologues aient à leur disposition un produit qui leur permette de faire leurs examens dans de bonnes conditions.

Maintenant, le seul essai qu'on a vu dans les conditions telles qu'elles sont décrites ne permet pas de définir un protocole pour faire de l'endoscopie bronchique actuellement.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je pense que Serge Kouzan a raison. Il y a des examens invasifs qui sont fort désagréables, voire douloureux, et qui sont faits en dehors de tout protocole. Je pense qu'il faudrait définir des protocoles pour que dans les hôpitaux, dans les établissements de santé, la douleur soit mieux prise en compte, et pas seulement a posteriori ou quand une personne est en souffrance, mais en anticipant la douleur qui résulte d'un examen invasif.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais juste ajouter, Catherine, que la fibroscopie n'est pas douloureuse. Il y a un moment où il y a un désagrément, au moment du passage du cathéter aérodigestif, mais ce n'est pas douloureux. Néanmoins, il y a un besoin. Je ne serais pas volontaire pour subir une fibroscopie pour rien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Écoutez, il faut arrêter, ce n'est pas le sujet.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai quand même l'expérience de multiples sondes nasogastriques, et ce n'est pas très agréable. Si, c'est douloureux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine, on entend bien, mais ce n'est pas le sujet. On n'est pas là pour discuter du protocole. On est là pour discuter du médicament. Après, les protocoles, vous les montez.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si, c'est le sujet. Dès qu'on parle de douleur, il y a un problème, on ne va pas jusqu'au bout de la discussion.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons aborder l'évaluation. Dans le contexte du Bureau, nous avons l'intention de suivre ta proposition, Francis, avec un SMR important, sans ISP et une ASMR V dans la stratégie, pour les deux. Nous votons globalement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux juste faire un commentaire pour le vote, je pense qu'il faudrait séparer les deux indications, et du coup, même si la note sera la même pour les deux indications, les voter séparément, conformément à l'AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Nous votons d'abord la sédation puis la procédure, mais dans le même vote, avec ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V pour l'indication sédation et les mêmes votes pour l'indication d'anesthésie. Merci à tous.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On adopte sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous aimerions ne pas l'adopter sur table, si c'est possible.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de problème.

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