

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

eskétamine

## ESKESIA 5 et 25 mg/ml,

solution injectable pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Anesthésie
- Adulte et pédiatrie
- Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement en tant qu'adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes.**

**Avis défavorable au remboursement chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale chez les patients adultes.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Prenant en compte les données disponibles et le libellé de la posologie du RCP, en anesthésie régionale ou locale, ESKESIA (eskétamine) est un traitement adjuvant pouvant être utilisé uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes.</p> <p>Faute de données, ESKESIA (eskétamine) n'a pas de place chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant en anesthésie régionale ou locale chez les patients adultes.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>FAIBLE</b> dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale » uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes.</p> <p><b>INSUFFISANT</b> pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant en anesthésie régionale ou locale chez les patients adultes.</p>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>ESKESIA (eskétamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée robuste permettant de démontrer un avantage de l'eskétamine en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles ; ces données étant issues d'études monocentriques, de faible effectif, avec une absence de distinction du critère de jugement principal pour les études Suppa et al. et Mendola et al. et avec l'absence</li> </ul>

	<p>de méthode de gestion de l'inflation du risque <math>\alpha</math>, les résultats sont purement exploratoires ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du fait que le besoin médical est couvert par ces alternatives.</li> </ul> <p>la Commission considère que ESKESIA (eskétamine) 5 et 25 mg/ml, solution injectable pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique actuelle en tant qu'adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale en supplémentation analgésique chez les patients adultes.</p> <p>Dans les autres situations de l'indication de l'AMM : Sans objet</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à environ 1,1 million de patients dans l'« induction et maintien de l'anesthésie générale et adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ».
<b>Demande de données</b>	La Commission souhaite être destinataire des conclusions d'enquêtes de pharmacovigilance et d'addictovigilance menées par l'ANSM sur l'utilisation de l'eskétamine dès que les données seront disponibles
<b>Recommandations particulières</b>	La Commission rappelle que tout risque d'erreur médicamenteuse avec la kétamine racémique ne peut être exclu. Comme mentionné dans le RCP, pour la supplémentation analgésique de l'anesthésie régionale et locale, l'administration d'ESKESIA (eskétamine) doit se faire en perfusion intraveineuse selon les posologies indiquées et exclusivement par des anesthésistes ou des urgentistes qualifiés ou sous leur supervision.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité (dont qualité de vie)	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission dans l'indication réévaluée (avis du 21 juillet 2021)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Programme d'études	15
<b>4. Discussion</b>	<b>15</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>17</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	20
<b>6. Annexes</b>	<b>21</b>
6.1 Annexe 1 : Recherche bibliographique	21
6.1.1 Rappel de la recherche bibliographie précédemment examinées par la Commission (avis du 21 juillet 2021)	21
6.1.2 Nouvelle recherche bibliographique	21
6.2 Annexe 2 : Rappel des études évaluées dans le cadre de l'avis d'inscription et soumises par le laboratoire dans le cadre de cette demande de réévaluation	22
6.2.1 Etude Argiriadou et al. 2011	22
6.2.2 Etude Argiriadou et al. 2004	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

# 1. Contexte

<b>Cadre procédural de l'avis</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Cadre</b>	Demande de réévaluation dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie loco-régionale », à l'initiative du laboratoire.
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées*</b>	eskétamine (N01AX14) <b>ESKESIA 5 mg/mL, solution injectable/pour perfusion</b> – 10 ampoules en verre de 5 mL (CIP : 34009 550 738 0 2) <b>ESKESIA 25 mg/mL, solution injectable/pour perfusion</b> – 10 ampoules en verre de 2 mL (CIP : 34009 550 737 8 9) – 10 ampoules en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 737 9 6)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	CDM LAVOISIER
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	– <b>Indications de l'AMM :</b> « Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques. Adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale. Anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence. Contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation). »  – <b>Périmètre de l'indication de l'AMM concernée par la demande :</b> « Adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale. »
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 18/05/2020 Changement de nom commercial : 13/09/2021 PGR version 1.0
<b>Conditions et statuts</b>	Liste stupéfiant Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Cf. RCP
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Autres anesthésiques généraux
<b>Mécanisme d'action</b>	L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique et agit en tant qu'antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate.

<b>Information au niveau international*</b>	<p>ESKESIA (eskétamine) est pris en charge dans la population de l'AMM au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Belgique.</p> <p>La spécialité ne dispose pas d'AMM en Espagne et en Italie.</p> <p>ESKESIA (eskétamine) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>ESKESIA (eskétamine) est également indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'« induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques. »,</li> <li>– l'« anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence. » et,</li> <li>– le « contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation). »</li> </ul>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p><b>La Commission a déjà évalué ESKESIA (eskétamine) dans l'indication faisant l'objet de cette demande de réévaluation à savoir : « adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale », et lui a octroyé un SMR insuffisant, faute de données robustes (avis du 21/07/2021<sup>1</sup>).</b></p> <p>Dans les autres indications de l'AMM, la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de chaque indication (avis du 21/07/2021<sup>1</sup>).</p>
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 15 mars 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 5 avril 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

\* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'inscription de la spécialité ESKETAMINE IDD du 21 juillet 2021.

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Deux grands types d'anesthésie existent : anesthésie générale (AG) et anesthésie locorégionale (ALR). Le choix de la technique d'anesthésie dépend du type d'intervention programmée, des antécédents médicaux et chirurgicaux, des éventuels traitements en cours, des préférences du patient. Plusieurs techniques sont susceptibles d'être associées (AG complétée par une ALR en début d'anesthésie, ou encore relais d'une ALR par une AG en cours d'intervention)<sup>1</sup>.

Les techniques d'ALR ont pour but d'interrompre transitoirement la transmission de la conduction nerveuse tout en préservant l'état de conscience. Elle peut être médullaire (rachianesthésie, anesthésie péridurale, anesthésie caudale), périphérique (bloc plexique) ou locale. L'ALR est proposée seule ou associée à une anesthésie générale<sup>1</sup>.

### 2.2 Prise en charge actuelle

Le choix de l'anesthésique local dépend du type d'intervention nécessitant l'anesthésie (infiltration sous-cutanée, anesthésie oculaire, bloc central ou bloc périphérique...).

On distingue les anesthésiques locaux d'action :

- courte, essentiellement utilisés lorsque la durée d'action envisagée est inférieure à 4 heures : chloroprocaine, lidocaïne, mépivacaïne et prilocaïne,
- longue : bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne.

Au cours d'une ALR, le recours à des adjuvants en association aux anesthésiques locaux est fréquent.

**Selon l'avis d'expert, il existe différents objectifs à utiliser ces adjuvants :**

- **soit renforcer l'action des anesthésiques locaux.** Les anesthésiques locaux peuvent alors être conditionnés en association fixe avec de l'adrénaline qui, par son effet vasoconstricteur, diminue la diffusion systémique de l'anesthésique ; cette association prolongerait la durée de l'anesthésie.

Selon l'avis d'expert, le renforcement du bloc anesthésique peut aussi être obtenu avec d'autres molécules telles que la clonidine (hors AMM) et la dexaméthasone (hors AMM) dont l'usage systémique est indiqué dans prophylaxie et traitement des vomissements post-opératoires. Parfois, la kétamine<sup>2</sup> est utilisée hors AMM mais elle ne doit pas être utilisée en rachianesthésie en raison de leurs effets indésirables.

- **soit améliorer les conditions cliniques de réalisation d'une intervention chirurgicale sous anesthésie loco-régionale** - en per-opératoire (sédation) et post-opératoire (analgésie) - en diminuant les doses d'anesthésiques locaux pour en limiter les effets indésirables<sup>3</sup> ou en prolongeant l'analgésie peropératoire et postopératoire. Seul le sufentanil dispose d'une AMM pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire au cours d'une anesthésie locale (seul ou en association). Le fentanyl a une AMM en tant qu'analgésique central réservé à l'anesthésie

<sup>2</sup> Selon le RCP, la kétamine est indiquée :

- Générales : La Kétamine peut être utilisée : soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ; soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ; soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote.
- Obstétricales : La Kétamine peut être utilisée seule ou en association avec d'autres anesthésiques.

<sup>3</sup> Boselli. E et al. Information Cliniques en Anesthésie et Réanimation (ICAR) 2012. Adjuvants en anesthésie régionale. Disponible à : Adjuvants en anesthésie régionale (icarweb.fr)

de courte, moyenne ou longue durée (à noter cependant qu'il n'est plus utilisé dans cette indication). Selon l'avis d'expert, la clonidine, la dexaméthasone et parfois la kétamine, peuvent être utilisées hors AMM en post-opératoire.

## ➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'indication évaluée

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Propofol</b>				
<b>DIPRIVAN</b> (propofol) <i>AstraZeneca et génériques</i>	Le propofol peut être utilisé pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédure diagnostique, seule ou associé à une anesthésie locale ou régionale, chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.	12/06/2002 (Inscription)	Important	DIPRIVAN 2 % n'apporte pas ASMR par rapport au DIPRIVAN 1 % (ASMR V)
<b>PROPOFOL LIPURO</b> (propofol) <i>B Braun Mel-sungen</i>	Agent pour la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.	04/02/2015 (EI)	Important en sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'enfant de plus de 1 mois	ASMR V
<b>Midazolam</b>				
Génériques de <b>HYPNOVEL</b> (chlorhydrate de Midazolam) <i>Mylan, Panpharma Aguetant, Accord, AS Kalceks</i>	Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.	NA	ND	ND
<b>Morphinique</b>				
<b>FENTANYL PIRAMAL</b> (citrate de fentanyl) <i>Piramal Critical Care B. V et génériques</i>	Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il est utilisé dans les protocoles d'anesthésie analgésique à doses élevées.	ND	ND	ND
<b>SUFENTA</b> (citrate de Sufentanil) <i>Piramal Critical Care B.V et génériques</i>	Analgésique central réservé à l'anesthésie réanimation, le sufentanil peut être utilisé en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire	ND	Important	ND

CATAPRESSAN (chlorhydrate de **clonidine**) administré par voie, intraveineuse, intrathécale ou péri-nerveuse ne dispose pas d'une AMM en adjuvant de l'anesthésie locorégionale, c'est aussi le cas de la **kétamine racémique** et de la **dexaméthasone**. Néanmoins, selon l'avis d'expert, elles peuvent être utilisés dans cette indication en pratique clinique.



## → Traitements non-médicamenteux

Les principales techniques anesthésiques non médicamenteuses sont l'hypnosédation pré et per-opératoire. Les principales techniques non médicamenteuses pour soulager la douleur sont l'acupuncture, la neurostimulation transcutanée, la sophrologie, la relaxation, le biofeedback, la thérapie cognitivo-comportementale, l'hypnoalgésie post-opératoire. À noter que ces méthodes ne font pas l'objet de recommandations.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles.** Dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale », il est noté que les spécialités à base de fentanyl ne sont plus utilisées dans cette indication.

# 3. Synthèse des données

## 3.1 Données disponibles

L'examen initial des spécialités ESKESIA (eskétamine) dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale » avait principalement reposé sur des publications d'études dont le mode d'administration utilisé ne respectait pas celui du RCP de l'AMM.

Les nouvelles données à l'appui de la demande de réévaluation par le laboratoire sont issues d'une nouvelle recherche bibliographique conduite dans la base de données PubMed et focalisée sur l'indication « adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale » par voie intraveineuse (IV) (cf. annexe 1).

Les nouvelles données sont les suivantes :

### → chez l'adulte :

- **l'étude Suppa et al. 2012<sup>4</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'eskétamine *versus* placebo lors d'une anesthésie loco-régionale (block neuro-axial, anesthésie péridurale), en termes de contrôle de la douleur post-opératoire, diminution de la consommation cumulée de morphine post-opératoire chez 56 femmes adultes programmées pour un accouchement par césarienne.
- **l'étude Mendola et al 2012<sup>5</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'ajout de l'eskétamine à une anesthésie loco-régionale épidurale *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur post-opératoire à la suite d'une intervention chirurgicale des poumons par thoracotomie chez 66 patients atteints de cancers pulmonaires.
- **l'étude Argiriadou et al. 2004<sup>6</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité, au cours d'une chirurgie abdominale inférieure majeure, de l'eskétamine préopératoire et de l'eskétamine pré et peropératoire *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur postopératoire chez 45 patients.

<sup>4</sup> Suppa.E et al. A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *Minerva Anestesiologia*.2012 July;78(7) :774-81

<sup>5</sup> Mendola.C et.al. S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of Post Thoracotomy Pain Syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anestesiologia*.2012 July;78(7) :757-66

<sup>6</sup> Argiriadou H et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg*. 2004 May ;98(5) :1413-8



- **l'étude Argiriadou et al. 2011<sup>7</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'administration peropératoire d'eskétamine *versus* parecoxib et *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur postopératoire chez 83 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant une lobectomie pulmonaire.

**Il est à noter que les publications Argiriadou et al. 2004 et Argiriadou et al. 2011 ont déjà été examinées par la Commission dans le cadre de la demande de la primo-inscription pour l'indication « Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques » (cf. avis de la CT du 21 juillet 2021 et Annexe 2 : Rappel des études évaluées dans le cadre de l'avis d'inscription et soumises par le laboratoire dans le cadre de cette demande de réévaluation). Les résultats sont rappelés en Annexe 2 ; les conclusions ont été les suivantes :**

- « **L'étude Argiriadou et al. 2011**, ayant randomisé 83 patients adultes atteints d'un CBNPC subissant une lobectomie, suggère qu'au cours des 48 heures suivant la fin de l'intervention, la douleur postopératoire au repos et en mouvement (critère de jugement principal) a été plus faible aux différents temps évalués (4, 12, 24 et 48 heures après la chirurgie) chez les patients du groupe eskétamine par rapport à ceux du groupe placebo ».
- « **Dans l'étude Argiriadou et al. 2004**, ayant randomisé 45 patients adultes ayant eu une chirurgie abdominale inférieure, au cours des 24 heures suivant l'opération, le nombre de patients nécessitant un traitement par diclofénac et par dextropropoxyphène était respectivement de 6/15 et 4/15 patients dans le groupe eskétamine répétée, et de 12/15 pour les deux traitements dans le groupe placebo. Il est noté que cette étude avait pour critère de jugement principal le nombre de patients nécessitant un traitement analgésique par diclofénac et par dextropropoxyphène, et non pour chacun des produits ».

➔ **chez l'enfant : aucune étude n'a été retenue par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation.**

Concernant la tolérance, le laboratoire a soumis à nouveau les publications des études <sup>6,8,9,10,11,12,13,14</sup> examinées par la Commission lors de l'examen initial dans toutes les indications de l'AMM ; par conséquent, le détail de ces données ne sera pas décrit dans ce présent avis (cf. avis du 21 juillet 2021). Seule l'étude Suppa et al. 2012 n'a pas été examinée par la Commission en juillet 2021 (cf. paragraphe 3.3).

<sup>7</sup> Argiriadou H et al. Intraoperative infusion of S(+)-ketamine enhances post-thoracotomy pain control compared with perioperative parecoxib when used in conjunction with thoracic paravertebral ropivacaine infusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Jun;25(3):455-61.

<sup>8</sup> Brinck et al. Intravenous S-Ketamine in Opioid-Naïve Patients After Major Lumbar Fusion Surgery Is Temporary and Not Dose-Dependent: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Anesth Analg.* janv 2021;132(1):69-79.

<sup>9</sup> Nielsen et al. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain.* mars 2017;158(3):463-70 et Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain.* mars 2019;23(3):455-60.

<sup>10</sup> Smits et al. Procedural sedation in the emergency department by Dutch emergency physicians: a prospective multicentre observational study of 1711 adults. *Emerg Med J.* avr 2017;34(4):237-42.

<sup>11</sup> De punt et al. Etomidate and S-ketamine for the intubation of patients on the intensive care unit: a prospective, open-label study. *2014;18(2):5.*

<sup>12</sup> Kuypers et al. Paediatric procedural sedation and analgesia by emergency physicians in a country with a recent establishment of emergency medicine. *Eur J Emerg Med.* juin 2019;26(3):168-73.

<sup>13</sup> van de Bunt et al. Effects of esketamine sedation compared to morphine analgesia on hydrostatic reduction of intussusception: A case-cohort comparison study. *Veyckemans F, éditeur. Pediatr Anesth.* nov 2017;27(11):1091-7.

<sup>14</sup> Pees et al. Comparison of Analgesic/Sedative Effect of Racemic Ketamine and S(+)-Ketamine during Cardi-ac Catheterization in Newborns and Children. *Pediatr Cardiol.* 1 sept 2003;24(5):424-9.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité (dont qualité de vie)

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission dans l'indication réévaluée (avis du 21 juillet 2021)

« Dans cette indication, le laboratoire a fourni les publications de 3 études ayant évalué l'efficacité de l'eskétamine (une étude réalisée chez l'adulte et deux études pédiatriques). Un total de 285 patients a été randomisé dans ces 3 études. Il s'agit d'études monocentriques, randomisées, comparatives en double aveugle.

Selon le RCP, pour la supplémentation analgésique de l'anesthésie régionale et locale, l'eskétamine doit être administrée en perfusion intraveineuse et non par voie caudale. Dans les études Locatelli et al. 2008 et De Negri et al. 2001, l'eskétamine a été utilisée en adjuvant d'une anesthésie caudale. Les résultats de ces études sont donc à prendre avec précaution.

- « **Dans l'étude Locatelli et al. 2008**<sup>15</sup> ayant randomisé 180 enfants âgés de 3 mois et 6 ans ayant une chirurgie abdominale basse ou une procédure urologique d'une durée estimée inférieure à 120 minutes, au cours des 6 heures après la fin de l'intervention, la proportion de patients nécessitant un traitement analgésique de secours (critère de jugement principal) était plus faible dans le groupe lévobupivacaïne 1,75 mg/kg + eskétamine 0,5 mg/kg (22 patients, 42,3 %) que dans le groupe lévobupivacaïne 1,5 mg/kg + eskétamine 0,5 mg/kg (38 patients, 67,9 %) et que dans le groupe lévobupivacaïne 2,0 mg/kg (30 patients, 53,6 %),  $p=0,03$ .
- Compte tenu de la multiplicité des comparaisons sans gestion du risque alpha, et de l'absence de distinction de critères de jugement principal et secondaire parmi les différents critères de jugement, les résultats des études De Negri et al. 2001 et Himmelseher et al. 2001 sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire.
- **Dans l'étude De Negri et al. 2001**<sup>16</sup> ayant randomisé 63 enfants de 1 à 5 ans ayant une cure de hernie ou une orchidopexie, le délai moyen entre l'administration du bloc caudal et le premier traitement de secours analgésique post-opératoire était plus élevé dans le groupe eskétamine (701 minutes) que dans le groupe clonidine (492 minutes), utilisée hors AMM, et le groupe placebo (291 minutes). Il est noté que dans cette étude aucune information n'est fournie sur la taille de l'échantillon à inclure.
- **Dans l'étude Himmelseher et al. 2001**<sup>17</sup> ayant randomisé 42 adultes ayant eu une arthroplastie totale du genou, la consommation cumulative moyenne de morphine à 24 heures était de 79 mg dans le groupe eskétamine *versus* 121 mg dans le groupe placebo. La réduction observée a été de 42 mg en faveur de l'eskétamine. On note que dans cette étude l'administration de l'eskétamine est proposée par voie péridurale pour renforcer l'effet des anesthésiques locaux, ce qui n'est pas recommandé par l'AMM »

<sup>15</sup> Locatelli BG, Frawley G, Spotti A et al. Analgesic effectiveness of caudal levobupivacaine and ketamine. Br J Anaesth. 2008 May;100(5) :701-6.

<sup>16</sup> De Negri P, Ivani G, Visconti C, De Vivo P. How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children : S-ketamine versus clonidine. Paediatr Anaesth. 2001 Nov;11(6) :679-83

<sup>17</sup> Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H et al. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. Anesth Analg. 2001 May;92(5) :1290-5

## 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

### 3.2.2.1 Etude Suppa et al. 2012

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative *versus* placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration préventive post-opératoire d'eskétamine par voie systémique (intraveineux et intra-musculaire) *versus* placebo, lors d'une anesthésie loco-régionale (block neuro-axial, anesthésie péridurale), en termes de contrôle de la douleur post-opératoire, diminution de la consommation cumulée de morphine post-opératoire, ainsi que de l'impact potentiel sur l'allaitement, chez des femmes adultes programmées pour un accouchement par césarienne.

L'intervention était standardisée et toutes les patientes ont reçu un remplissage intra-veineux (IV) de 1 L d'une solution saline isotonique associé à une antibioprophylaxie en phase préopératoire.

Pour l'anesthésie loco-régionale, un bloc subarachnoïdien avec bupivacaïne hyperbarique 0,5 % (8-10 mg) et sufentanil (5 µg) a été réalisé.

Avant la première administration du traitement étudié en bolus intra-musculaire (IM), du midazolam IV (0,02 mg/kg) était administré dans les 2 groupes.

Après l'intervention, toutes les patientes disposaient d'un dispositif d'analgésie par morphine IV contrôlée par le patient (ACP) durant 24h : 1 mg toutes les 8 minutes maximum (maximum 30 mg/4h). À l'issue des 24h post-opératoires, l'analgésie est remplacée par paracétamol oral (4 g/j) et ketorolac (30-90 mg/j) en fonction des besoins des patients.

Après la naissance et durant la phase post-intervention, traitement des nausées et vomissements si présents (ondansétron IV 8 mg).

La taille de l'échantillon a été évalué à 46 patients (23 par groupe, afin de permettre une diminution de 25 % de la consommation cumulée de morphine, assumant un risque  $\alpha$  de 5 % et  $\beta$  de 20 %. Afin de tenir compte d'un degré de variabilité plus élevé que prévue, la taille d'échantillon nécessaire a été fixé à 56 patients (28 par groupe).

#### Traitements reçus

Les patientes ont été randomisées 1:1 pour recevoir :

- Groupe eskétamine : eskétamine 0,5 mg/kg IM (bolus) 10 minutes après la naissance, suivi d'une perfusion continue IV (2 µg/kg/min équivalent à 0,120 mg/kg/h) durant 12 heures ;
- Groupe placebo : administration d'un placebo de la même manière que pour l'eskétamine (groupe contrôle).

#### Critère de jugements

Les critères d'évaluation ont été :

- la quantité moyenne de morphine à la pompe consommée en post-opératoire à 24 heures (sans hypothèse autre que la variation de 25 % ; ni contrôle du risque alpha),
- la douleur post-opératoire au repos et en mouvement mesurée à l'aide d'une Échelle Visuel Analogique (EVA – VAS) de 100 mm,
- la sédation selon l'échelle de sédation de Ramsay,
- la durée de l'allaitement.

**Cette étude n'a pas distingué de critère de jugement principal parmi plusieurs de critères de jugement. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères de jugement ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.**

## Résultats

Au total, 56 patientes ont été randomisées et toutes ont reçu le traitement à l'étude. Aucun retrait ni arrêt précoce n'a eu lieu. Les caractéristiques démographiques des patientes étaient quasi-similaires entre les deux groupes de traitement. Dans le groupe eskétamine, l'âge moyen des femmes étudiées était de 34 ans, ayant en moyenne 2,3 enfants, et 33,5 ans et 2,5 enfants pour le groupe placebo. Concernant l'intervention, les durées moyennes des procédures étaient respectivement 53,0 min pour le groupe eskétamine et 51,1 min pour le groupe placebo.

La quantité de morphine à la pompe consommée en post-opératoire 24 heures après la chirurgie a été de 25,33 mg  $\pm$  11,76 dans le groupe eskétamine et 37,00 mg  $\pm$  11,57 dans le groupe placebo.

Les données des niveaux de douleur à l'Échelle Visuelle Analogique au repos et en mouvement (toux), entre les deux groupes à tous les temps étudiés n'ont pas été présentées dans la publication.

Aucun résultat sur la sédation selon l'échelle de sédation de Ramsay n'a été présenté dans la publication.

Concernant les durées d'allaitement, les patientes du groupe eskétamine ont allaité leur enfant pendant 8,03 mois en moyenne, et 10,53 mois pour le groupe placebo.

### 3.2.2.2 Etude Mendola et al. 2012

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative *versus* placebo, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ajout de l'eskétamine IV à une anesthésie loco-régionale épidurale *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur post-opératoire à la suite d'une intervention chirurgicale des poumons par thoracotomie chez des patients adultes atteints de cancers pulmonaires.

L'intervention était standardisée et tous les patients ont reçu :

- Phase pré-opératoire : midazolam IV (1-2 mg), atropine IV (0,01 mg/kg), droperidol IV (1,25 mg), lidocaïne (2 %) après mise en place du cathéter épidural.
- Induction de l'anesthésie : propofol IV, remifentanyl perfusion IV (0,25 mg/kg/m), cisatracurium IV avant l'intubation.
- Maintien de l'anesthésie : Non-renseigné
- Anesthésie loco-régionale (épidurale) :
  - Au cours de l'intervention, après intubation : levobupivacaine (0,25 %) 0,4 mg/kg, sufentanil 0,4  $\mu$ g/kg, levobupivacaine et sufentanil mélangés sont administrés en boli fractionnés de 2 heures durant l'intervention.
  - À la fin de l'intervention : Perfusion d'un mélange de levobupivacaine (0,15 %) et sufentanil (2,6  $\mu$ g/h).
- Après l'intervention : Au cours des 4 heures en unité de soins post-anesthésie
  - Si le score de douleur est  $>$  3 : boli supplémentaires du mélange levobupivacaine et sufentanil à la pompe ;
  - Si le score de douleur est toujours  $>$  3 : d'abord paracétamol IV (max 45 mg/kg/j) puis kétorolac IV (max 1,5 mg/kg/j) ;
  - Morphine si score de douleur toujours  $>$  3.
- Après l'intervention et durant 60h, tous les patients ont eu accès au mélange analgésique levobupivacaine et sufentanil à la pompe épidurale (4 à 6,5 ml/h).

- A l'issu du 4ème jour post-opératoire, le cathéter épidural est retiré et les patients reçoivent en tant que traitement analgésique du paracétamol oral (2g/j) et codéine (120 mg/j).

### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir juste après le début de l'opération :

- Groupe eskétamine : eskétamine perfusion IV 0,1 mg/kg/h,
- Groupe placebo : solution saline 0,9 %.

### Critères de jugement

Les critères d'évaluation étaient :

- l'évaluation de la prévention de l'apparition de syndrome douloureux post-opératoire<sup>18</sup>, par la mesure du score de douleur NRS (Échelle Numérique de Douleur) à 1, 2, 4, 12, 18, 24 heures, puis toutes les 6 heures durant 3 jours puis 2 fois par jour jusqu'à la sortie d'hospitalisation,
- le volume journalier de solution analgésique de levobupivacaine 1,5 mg/ml et sufentanil 0,4 µg/ml administrée en boli IV au cours des 4 premiers jours post-opératoires,
- la proportion de patients ayant eu besoin de traitements analgésiques supplémentaires (boli de solution antalgique) au cours de 4 premiers jours post-opératoires,
- la proportion de patients ayant eu besoin de traitement analgésique de secours (paracétamol et ketorolac IV) au cours des 4 premiers jours post-opératoire.

**Cette étude n'a pas distingué de critère de jugement principal parmi plusieurs de critères de jugement. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères de jugement ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.**

### Résultats

Au total, 66 patients (33 pour chaque groupe) ont été randomisés entre février et novembre 2009. Au cours de l'étude, 4 patients ont dû être exclus, 3 patients pour le groupe placebo et 1 patient pour le groupe eskétamine. Les raisons d'exclusion des 3 patients du groupe placebo sont : une dislocation du cathéter épidural, une défaillance respiratoire aiguë à l'extubation et un infarctus aigu du myocarde. La raison de l'exclusion du patient du groupe eskétamine est la déconnexion occasionnelle de la pompe administrant la solution analgésique au cours de la période post-opératoire.

Les données cliniques, caractéristiques démographiques initiales des patients, et données peropératoires étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 63,7 ans, la majorité des hommes (66 %). La durée de drainage thoracique était de 2,5 jours dans le groupe eskétamine, et 2,1 jours dans le groupe placebo.

Aucune différence à J0, J1, J2 et J3 sur les scores NRS moyens n'a été suggérée entre les deux groupes.

Les volumes de solution analgésique (mélange de lévobupivacaine 1,5 mg/ml et sufentanil 0,4 µg/ml) administrés aux patients ont été à J0 de 152,6 ml ± 5,5 dans le groupe eskétamine et de 155,2 ml ± 3 dans le groupe placebo et à J1, 132,7 ml ± 16,4 dans le groupe eskétamine et de 143,6 ml ± 7,9 dans le groupe placebo. Au cours des 4 premiers jours post-opératoires, les patients du groupe eskétamine ayant eu besoin d'un traitement analgésique de secours sont présentés à titre indicatif dans le Tableau 2.

<sup>18</sup> Un syndrome douloureux post-opératoire est qualifié de léger pour des scores NRS (Numeric Rating scale) compris entre 0 et 3 (n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne), de modéré et sévère si le score NRS est supérieur à 3 si entrave à une qualité de vie normale.



**Tableau 2 : Patients ayant reçu un traitement analgésique supplémentaire (boli de solution analgésique) de l'étude Mendola et al. 2012**

Boli de solution analgésique		Groupe eskétamine (N = 32)	Groupe placebo (N = 30)
J0 (jour de l'opération)	0	24 (75 %)	15 (50 %)
	1+	8 (25 %)	15 (50 %)
J1 après l'opération	0	25 (78 %)	14 (47 %)
	1+	7 (22 %)	16 (53 %)
J2 après l'opération	0	25 (78 %)	23 (77 %)
	1+	7 (22 %)	7 (23 %)
J3 après l'opération	0	31 (97 %)	28 (93 %)
	1+	1 (3 %)	2 (7 %)

\* : Référence

Source : Etude Mendola et al. 2012(18) – Table II

La proportion de patients ayant eu besoin de traitement analgésique de secours a été de 18/32 patients dans le groupe eskétamine et de 25/30 dans le groupe placebo à J0. À J1, respectivement 12/32 patients et 22/30 patients ont eu besoin de traitement analgésique de secours. À J2, respectivement 1/32 patients et 8/30 patients ont eu besoin de traitement analgésique de secours. Aucun patient n'a eu besoin de tramadol ou morphine en plus de l'administration d'un traitement analgésique de secours.

### 3.3 Profil de tolérance

Dans le cadre de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni plusieurs publications d'études ayant évalué la tolérance de l'eskétamine. Seule l'étude Suppa et al. 2012 n'a pas été examinée par la Commission en juillet 2021.

Dans cette étude, les évaluations pour l'incidence des effets secondaires et des évènements indésirables ont été réalisées 1 heures, 4h, 8h, 12h et 24 heures après la césarienne. Les effets secondaires suivis étaient la somnolence, la diplopie, le nystagmus, des vertiges, des maux de tête induits par la lumière, des rêves, hallucinations, dysphorie positive ou négative, nausées, vomissements et prurit. Les effets secondaires ont été évalués par les patientes de 0 à 3 (0 : absent ; 1 : léger ; 2 : modéré ; 3 : sévère). Les évènements indésirables graves ont inclus la dépression respiratoire nécessitant l'administration d'O<sub>2</sub> ou bien une ventilation compromise, une instabilité hémodynamique sévère (PA < 80 mmHg, fréquence cardiaque < 45 bpm ou bien arrêt cardiaque) et des troubles neurologiques sévères (convulsions, coma).

Au cours des différentes évaluations, aucun évènement indésirable grave n'a eu lieu parmi l'ensemble des patients à l'étude, quel que soit le traitement administré.

Au cours des 24 heures suivant l'intervention et la délivrance, des effets secondaires ont été observés dans le groupe eskétamine, et aucun dans le groupe placebo.

Aucun des effets secondaires n'a été considéré comme grave pour les patientes, et tous étaient de courte durée (moins d'une heure après l'accouchement). Trois patientes ont eu des effets secondaires plus longs (une diplopie pendant 8 heures, des vertiges pendant 4 heures et des vomissements pendant 4 heures).

Hormis pour le prurit (25 cas dans le groupe placebo et 23 cas dans le groupe eskétamine), les patientes du groupe placebo ont rapporté au total quatre effets secondaires, tous du type nausée. Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe eskétamine par rapport au groupe placebo ont

été la somnolence (14 cas), la diplopie (11 cas), le nystagmus (14 cas), les vertiges (23 cas), les maux de tête induits par la lumière (6 cas), la dysphorie positive (7 cas) et les vomissements (5 cas).

**Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance de l'eskétamine évalué en 2021.**

**Il est à noter que le RCP et le PGR n'ont pas été mis à jour depuis l'examen d'inscription de la spécialité ESKESIA (eskétamine) du 21 juillet 2021.**

Pour rappel, selon le RCP, « les effets indésirables sont généralement dépendants de la dose et de la vitesse d'injection et sont spontanément réversibles. Les effets indésirables psychiatriques et sur le système nerveux central sont plus fréquents si ESKETAMINE IDD (eskétamine) est le seul anesthésique administré. Le risque de réaction psychique survenant au cours de la récupération après une anesthésie peut être réduit par la co-administration d'une benzodiazépine ». Le RCP indique que les effets indésirables les plus fréquents sont :

- des troubles psychiatriques : réactions au réveil, qui incluent des rêves marquants, y compris des cauchemars, une sensation vertigineuse et une agitation motrice ;
- des troubles cardiaques : augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (une augmentation d'environ 20 % par rapport à la valeur de départ est fréquente).

**Toutefois, l'ANSM a ouvert, depuis décembre 2022, une enquête de pharmacovigilance afin de surveiller le profil de sécurité, en particulier dans le contexte où l'eskétamine est un isomère de la kétamine racémique et qu'un usage hors AMM est également suspecté avec l'eskétamine.**

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Il s'agit d'une réévaluation des spécialités ESKESIA (anciennement ESKETAMINE IDD) à la demande du laboratoire dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale » de l'AMM, uniquement pour une administration intraveineuse. C'est donc uniquement par cette voie d'administration que son effet en complément de l'anesthésie locale ou régionale peut être considéré.

Pour rappel, ce sont des génériques d'une spécialité de référence (KETANEST S) dont l'AMM est abrogée depuis 2016 et qui n'a jamais été commercialisée en France ni évaluée par la Commission de la Transparence. L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique. À ce jour, en France, la kétamine racémique, est disponible en anesthésie<sup>19</sup> soit comme :

<sup>19</sup> À noter que l'eskétamine est le principe actif de la spécialité SPRAVATO indiquée en association à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), chez les adultes, pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Dans son avis du 24 juin 2020, la Commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu à SPRAVATO (eskétamine) en association à un ISRS ou un IRSN :

- faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ;



- agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures.
- inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ;
- potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel que le protoxyde d'azote.

En 2021, dans son avis de primo-inscription, la Commission a considéré que le SMR par ESKESIA (eskétamine) était insuffisant dans le traitement adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale, au vu de l'absence de données robustes (respectant le mode d'administration IV de l'AMM) et au regard des alternatives disponibles.

Au total, le laboratoire a fourni quatre publications d'études randomisées, en double aveugle, mono-centriques, ayant évalué l'efficacité de l'eskétamine chez l'adulte en termes de diminution de la douleur et dont les résultats exploratoires sur l'efficacité ont été hétérogènes :

- L'étude Suppa et al. 2012, chez 56 patientes adultes programmées pour un accouchement par césarienne (block neuro-axial, anesthésie péridurale), a suggéré une diminution de la quantité de morphine à la pompe consommée en post-opératoire au cours des 24 heures après la chirurgie (25,33 mg ± 11,76 dans le groupe eskétamine et de 37,00 mg ± 11,57 dans le groupe placebo) ;
- L'étude Mendola et al. 2012, chez 66 patients adultes atteints de cancers pulmonaires à la suite d'une intervention chirurgicale des poumons par thoracotomie, a suggéré qu'il n'y avait pas de différence de score NRS (évaluation de la douleur post-opératoire) chez les patients du groupe eskétamine par rapport à ceux du groupe placebo ;
- L'étude Argiriadou et al. 2011, chez 83 patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) subissant une lobectomie, a suggéré qu'au cours des 48 heures suivant la fin de l'intervention, la douleur postopératoire au repos et en mouvement (critère de jugement principal) a été plus faible aux différents temps évalués (4, 12, 24 et 48 heures après la chirurgie) chez les patients du groupe eskétamine par rapport à ceux du groupe placebo ;
- L'étude Argiriadou et al. 2004, chez 45 patients adultes ayant eu une chirurgie abdominale inférieure, au cours des 24 heures suivant l'opération, a suggéré que le nombre de patients nécessitant un traitement par diclofénac et par dextropropoxyphène était respectivement de 6/15 et 4/15 patients dans le groupe eskétamine répétée, et de 12/15 pour les deux traitements dans le groupe placebo. Il est noté que cette étude avait pour critère de jugement principal le nombre de patients nécessitant un traitement analgésique par diclofénac et par dextropropoxyphène, et non pour chacun des produits.

Cependant, **la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :**

- Les données sont peu robustes, purement exploratoires et de faible niveau de preuve du fait de :
  - schémas monocentriques et des faibles effectifs des études fournies par le laboratoire,
  - l'absence de distinction claire du critère de jugement principal parmi plusieurs de critères de jugement dans les études Suppa et al. 2012 et Mendola et al. 2012,
  - l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests dans les quatre études fournies par le laboratoire ;
- Les choix des critères de jugements ne sont pas jugés cliniquement pertinent au regard de l'indication de l'AMM. L'ensemble des critères de jugements n'a qu'étudié la gestion de la douleur post-opératoire et non l'effet sédatif ou l'effet prolongeant le bloc anesthésique, effet qui sont également attendus par un adjuvant lors d'une anesthésie régionale ou locale ;

---

- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

- Le laboratoire n'a soumis aucune nouvelle donnée ayant évalué l'efficacité de l'eskétamine chez l'enfant ;
- Le profil de tolérance est connu mais fait l'objet d'une surveillance par l'ANSM avec une enquête de pharmacovigilance (en particulier dans le contexte où l'eskétamine est un isomère de la kétamine).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et prenant en compte leurs faiblesses méthodologiques, l'impact supplémentaire de ESKESIA (eskétamine) sur la morbidité (douleurs) ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'anesthésie locorégionale (ALR) repose sur l'utilisation d'anesthésiques locaux de la famille des aminoamides administrés par voie locale à proximité des nerfs périphériques, par voie péridurale ou intrathécale.

Selon l'avis d'expert, lors d'une anesthésie régionale, un adjuvant peut être utilisé soit pour :

- renforcer l'action des anesthésiques locaux,
- améliorer les conditions cliniques de réalisation d'une intervention chirurgicale sous anesthésie loco-régionale en per-opératoire (sédation) et post-opératoire (analgésie).

Les adjuvants pouvant être utilisés en pratique clinique sont :

- la clonidine, la kétamine racémique et la dexaméthasone utilisées pour renforcer l'action des anesthésiques locaux en usage hors-AMM ;
- le midazolam et le propofol utilisés pour améliorer les conditions cliniques de réalisation d'une intervention chirurgicale sous anesthésie loco-régionale en per-opératoire (sédation) ;
- les morphiniques (disposant d'une AMM) utilisés pour améliorer les conditions cliniques de réalisation d'une intervention chirurgicale sous anesthésie loco-régionale en post-opératoire (analgésie). La clonidine, la kétamine racémique et la dexaméthasone peuvent aussi être utilisées dans ce cadre en usage hors-AMM.

Chez l'enfant, la clonidine est aussi utilisée en usage hors AMM ainsi que les morphiniques (morphine, fentanyl et sufentanil) pour l'obtention d'une analgésie.

#### **Place de ESKESIA (eskétamine) dans la stratégie thérapeutique :**

**Prenant en compte les données disponibles et le libellé de la posologie du RCP, en anesthésie régionale ou locale, ESKESIA (eskétamine) est un traitement adjuvant pouvant être utilisé uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes.**

**Faute de données, ESKESIA (eskétamine) n'a pas de place chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant en anesthésie régionale ou locale chez les patients adultes.**

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont limités aux thérapies pouvant être utilisées en adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes, afin de contrôler la douleur post-opératoire, à savoir les morphiniques présentés dans le Tableau 1 et la kétamine, la dexaméthasone, et CATAPRESSAN (chlorhydrate de clonidine) utilisées hors -AMM.

## 5.3 Service Médical Rendu

- ESKESIA (eskétamine) est utilisé dans le cadre d'une anesthésie, ensemble de techniques, induisant la perte partielle ou totale de la sensibilité du corps, permettant la réalisation d'un acte chirurgical, médical ou obstétrical.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible, avec une démonstration de l'efficacité mal établie sur la douleur et la consommation d'opioïdes en supplémentation analgésique du fait de résultats exploratoires et hétérogènes.  
Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans les autres situations cliniques de l'indication.
- Il s'agit d'un traitement adjuvant pouvant être utilisé uniquement en supplémentation analgésique chez les patients adultes. ESKESIA (eskétamine) n'a pas de place dans les autres situations de l'utilisation d'un adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'incidence élevée de patients nécessitant une anesthésie loco-régionale ;
- du besoin médical identifié couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur le parcours de soins ;

ESKESIA (eskétamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ESKESIA (eskétamine) est :**

- **faible dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale » uniquement en supplémentation analgésique et chez les patients adultes,**
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant en anesthésie régionale ou locale chez les patients adultes.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « adjuvant d'une anesthésie locale ou régionale en supplémentation analgésique » chez l'adulte et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités**

**chez les patients pédiatriques et dans les autres situations cliniques de l'utilisation d'un adjuvant en anesthésie régionale ou locale chez les patients adultes.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence de données robustes permettant de démontrer un avantage de l'eskétamine en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles ; ces données étant issues d'études monocentriques, de faible effectif, avec une absence de distinction du critère de jugement principal pour les études Suppa et al. et Mendola et al. et avec l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , les résultats sont purement exploratoires ;
- du fait que le besoin médical est couvert par ces alternatives ;

**la Commission considère que ESKEZIA (eskétamine) 5 et 25 mg/ml, solution injectable pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle en tant qu'adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale en supplémentation analgésique chez les patients adultes.**

**Dans les autres situations de l'indication de l'AMM : Sans objet**

## 5.5 Population cible

L'estimation de la population cible dans l'indication d'adjuvant de l'ALR n'est pas susceptible de modifier la population cible calculée lors l'avis d'inscription de 2021 dans la mesure où le calcul avait été estimé dans l'« Induction et maintien de l'anesthésie générale et adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ».

Pour rappel, la CT avait estimé en 2021 que : « en 2010, plus de 11 millions (11 323 630) d'actes d'anesthésie (générale et locorégionale) ont été recensés en France dont environ 9,5 millions (84,3 %) concernaient des patients de plus de 18 ans en dehors des accouchements, 7,5 % impliquaient des actes en relation avec un accouchement et les 8 % restants la population pédiatrique. La population cible de l'eskétamine dans ces deux indications serait donc d'environ 11,3 millions de patients par an en France.

Selon l'avis d'experts, l'usage de la kétamine racémique est restreint à des cas spécifiques, particulièrement aux patients ayant une douleur importante en postopératoire attendue ou en situation hémodynamique précaire, soit une population d'environ 1,1 million de patients ».<sup>1</sup>

**La population cible est estimée à environ 1,1 million de patients dans l'« induction et maintien de l'anesthésie générale et adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ».**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des conclusions d'enquêtes pharmacovigilance et addicto-vigilance menées par l'ANSM sur l'utilisation de l'eskétamine dès que les données seront disponibles.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Autres

La Commission rappelle que tout risque d'erreur médicamenteuse avec la kétamine racémique ne peut être exclu. Comme mentionné dans le RCP, pour la supplémentation analgésique de l'anesthésie régionale et locale, l'administration **ESKESIA** (eskétamine) doit se faire en perfusion intraveineuse selon les posologies indiquées et exclusivement par des anesthésistes ou des urgentistes qualifiés ou sous leur supervision.

## 6. Annexes

### 6.1 Annexe 1 : Recherche bibliographique

#### 6.1.1 Rappel de la recherche bibliographie précédemment examinées par la Commission (avis du 21 juillet 2021)

« La recherche bibliographique a été conduite sur PubMed selon la méthodologie suivante :

- Mots clés : « eskétamine » OR « S-ketamine ».
- Filtres :
- Année de publication : du 01/01/2000 au 29/01/2021,
- Type de texte : abstract,
- Type d'article : « clinical study », « clinical trial », « comparative study », « metaanalysis », « multicenter study », « observational study »,
- Langue : anglais ou français.

Elle a permis l'identification de 205 références. Les articles d'intérêt ont ensuite été sélectionnés sur la base de leur résumé. Au total, 13 publications correspondant à 12 études ont été retenues dans le contexte de ce dossier. Le diagramme de sélection des publications est disponible en Figure 13.

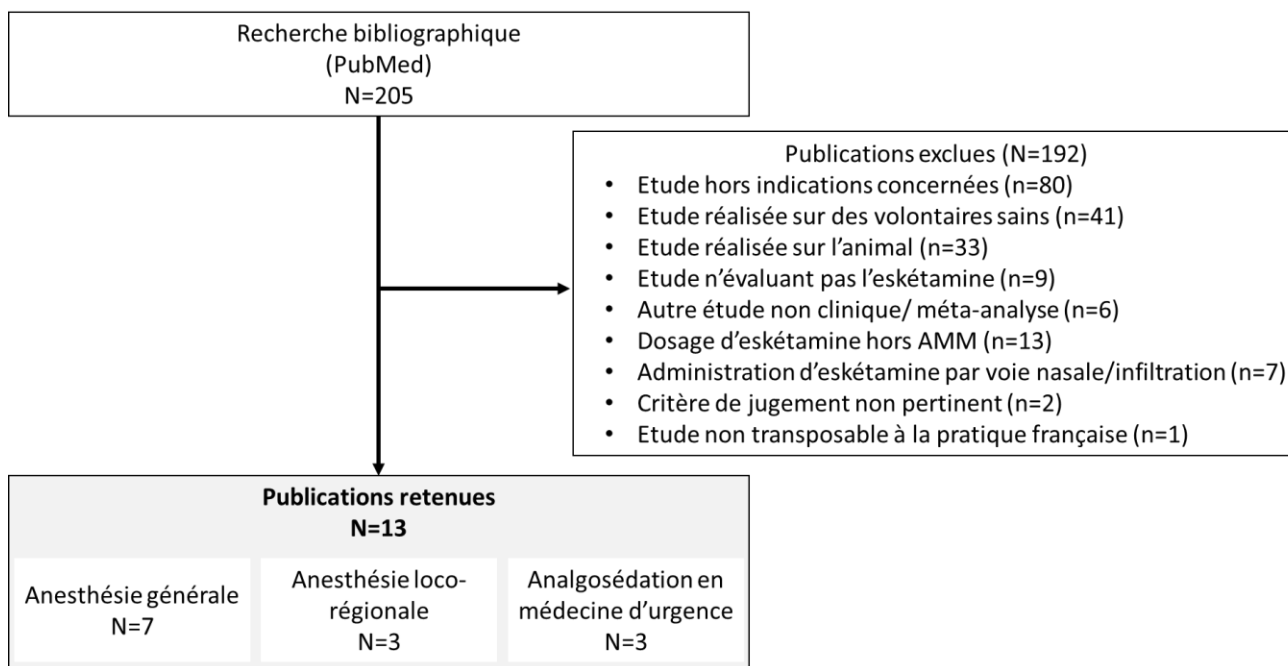


Figure 1 : Recherche bibliographique - Diagramme de sélection des publications

#### 6.1.2 Nouvelle recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été conduite sur PubMed selon la méthodologie suivante :

- Mots clés : « eskétamine » OR « S-ketamine » OR « antagonists MNDA » AND « locale anesthesia locale AND « regional anesthesia » AND « adjuvant ».
- Filtres :
- Année de publication : du 01/01/2000 au 30/06/2022,
- Type de texte : abstract,

- Type d'article: « clinical study », « clinical trial », « comparative study », « metaanalysis », « multicenter study », « observational study »,
- Langue : anglais ou français.

Elle a permis l'identification de 4 références.

## 6.2 Annexe 2 : Rappel des études évaluées dans le cadre de l'avis d'inscription et soumises par le laboratoire dans le cadre de cette demande de réévaluation

### 6.2.1 Etude Argiriadou et al. 2011

#### « Objectif et schéma de l'étude »

Il s'agit d'une étude de phase IV, monocentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative *versus* placebo dont l'objectif est de comparer l'efficacité de l'administration peropératoire d'eskétamine *versus* parecoxib *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur postopératoire chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) subissant une lobectomie.

L'intervention était standardisée et tous les patients ont reçu :

- pour l'induction de l'anesthésie : du midazolam (1-3 mg), du propofol (3 mg/kg), du fentanyl (4 à 6 µg/kg) et du rocuronium (1 mg/kg) ;
- pour le maintien de l'anesthésie : du propofol (40-100 µg/kg/min) et du rémifentanyl (0,4– 0,8 µg/kg/min) en perfusion IV ;
- au début de la fermeture de la thoracotomie, de la morphine (0,1 mg/kg) par voie IV ;
- avant la fin de la fermeture de l'incision de thoracotomie, une perfusion paravertébrale sous pleurale de ropivacaïne 0,6 % (1mL/kg/h) jusqu'à 48 heures après l'intervention.

Après l'intervention, en unité de soins intensifs, tous les patients disposaient d'un dispositif d'analgésie par morphine IV contrôlée par le patient (ACP) : 1 mg toutes les 7 minutes maximum. Si la douleur, évaluée par le score VAS excédait 5, un traitement par paracétamol (1g) et codéine (30 mg) administrés jusqu'à toutes les 6 heures, était mis en place. En cas de persistance des douleurs, la dose maximale administrée par l'ACP par morphine IV était augmentée à un bolus de 1,5 mg, 12 fois par jour maximum.

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir :

- Groupe eskétamine : eskétamine par voie intraveineuse (IV) à 0,5 mg/kg préincisionnel (bolus), puis 400 µg/kg/h (perfusion) au cours de l'intervention ;
- Groupe parecoxib : parecoxib par voie IV 40 mg (perfusion), 20 minutes avant l'extubation, puis 12 heures après l'intervention ;
- Groupe placebo : chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % par voie IV au cours de l'intervention (groupe contrôle).

#### Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la douleur postopératoire, évaluée par le patient, sur l'échelle visuelle analogique (VAS cotée de 0 à 10) à 4, 12, 24 et 48 heures après l'intervention, au repos et en mouvement (tousotements).

Le critère de jugement secondaire a été la consommation cumulative de morphine, administrée par une ACP, au cours des 48 heures suivant l'intervention



En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

### Population de l'étude

Au total, 83 patients ont été randomisés et tous ont reçu le traitement à l'étude. Trois patients (3,6 %) ont été exclus de l'étude et 80 patients (27 dans le groupe eskétamine, 27 dans le groupe parecoxib et 26 dans le groupe placebo) ont été inclus dans l'analyse. Les raisons d'exclusion étaient le non-respect du protocole d'analgésie postopératoire (n=2) et une fièvre postopératoire d'origine inconnue conduisant au retrait anticipé du cathéter (n=1).

Les données peropératoires ainsi que les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les trois groupes de traitement

### Résultats sur le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'évaluation de la douleur postopératoire, évaluée par le patient, sur l'échelle visuelle analogique à 4, 12, 24 et 48 heures après l'intervention, au repos et en mouvement.

Dans les trois groupes de randomisation, deux comparaisons ont été effectuées en utilisant le même groupe de référence, ce qui aurait dû justifier une adaptation sur risque alpha sur chaque comparaison. En l'absence de cette adaptation, les résultats sur ce critère ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Au cours des 48 heures suivant la fin de l'intervention, la douleur postopératoire au repos et en mouvement a semblé plus faible à tous les temps évalués (4, 12, 24 et 48 heures après la chirurgie) chez les patients du groupe eskétamine, comparativement à ceux recevant un placebo. L'eskétamine a semblé également associée à une plus faible douleur postopératoire par rapport au parecoxib, à 24 et 48 heures après la thoracotomie (Figure 2).

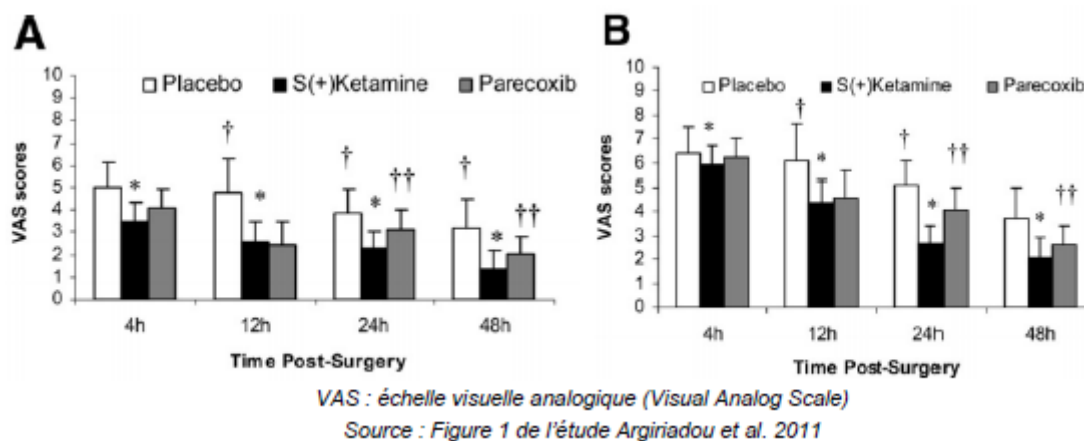
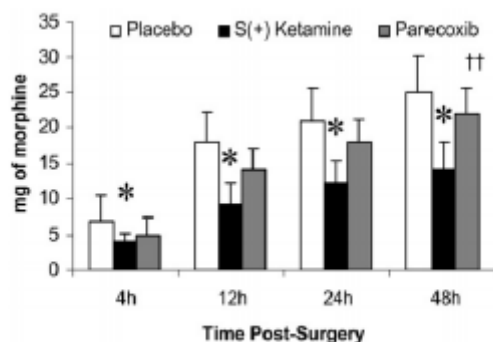


Figure 2 : Résultats sur le critère principal de douleur postopératoire au repos (à gauche) et en mouvement (à droite) – Etude Argiriadou et al. 2011

### Résultats sur les critères de jugement secondaire

Comme pour le critère de jugement principal, en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ce critère ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

La consommation cumulative de morphine administrée via le dispositif d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) était plus faible dans le groupe eskétamine que dans le groupe placebo à tous les temps évalués (4, 12, 24 et 48 heures après la chirurgie). La consommation cumulative de morphine administrée via le dispositif d'ACP était également plus faible dans le groupe eskétamine que dans le groupe parecoxib (Figure 3) ».



Source : Figure 2 de l'étude Argiriadou et al. 2011

Figure 3 : Résultats sur le critère de consommation cumulative de morphine postopératoire, administré par un dispositif d'ACP – Etude Argiriadou et al. 2011

## 6.2.2 Etude Argiriadou et al. 2004

### « Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV, monocentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative *versus* placebo, dont l'objectif est de comparer l'efficacité, au cours d'une chirurgie abdominale inférieure majeure, de l'eskétamine préopératoire et de l'eskétamine pré et peropératoire *versus* placebo, en termes de contrôle de la douleur postopératoire chez des patients adultes.

Dans le cadre de l'intervention, tous les patients ont reçu :

- une prémédication à base de 0,15 mg/kg de diazépam 1 heure avant l'intervention ;
- pour l'anesthésie épidurale : une dose test de lidocaïne (60 mg) et de la ropivacaïne (10mg/mL) ;
- pour l'induction de l'anesthésie : du propofol (2-3 mg/kg), du fentanyl (2-4 µg/kg) ;
- pour la facilitation de l'intubation : cisatracurium (0,15mg/kg) puis 1,5 µg/kg/min en perfusion ;
- pour le maintien de l'anesthésie : gaz contenant du sévoflurane (1 %-3 %) et de l'oxygène (33 %).

En cours d'intervention, de la ropivacaïne pouvait être utilisée en cas d'élévation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle de plus de 20 %.

Si le rapport T1/T0 était <90 % à la fin de la fermeture cutanée, la relaxation musculaire était inversée avec de l'atropine (0,01 mg/kg) et la néostigmine (0,05 mg/kg).

Après l'intervention, en cas de score <2 sur l'échelle modifiée de Bromage35, une perfusion épidurale de 0,2 % de ropivacaïne (0,12 mL/kg/min) était initiée pendant 48 heures. En cas de douleur évaluée > 3 sur VAS, un traitement par diclofénac était mis en place. En cas de persistance des douleurs après 30 min, une perfusion de dextropropoxyphène était administrée au patient jusqu'à ce que le score de douleur soit < 2.

### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir :

- Groupe eskétamine seule : eskétamine par voie intraveineuse (IV) à 0,5 mg/kg avant l'incision puis du chlorure de sodium (NaCl), toutes les 20 minutes jusqu'à 30 minutes avant la fin de l'intervention ;
- Groupe eskétamine répétée : eskétamine par voie IV à 0,5 mg/kg avant l'incision puis 0,2 mg/kg toutes les 20 minutes jusqu'à 30 minutes avant la fin de l'intervention ;

- Groupe placebo : NaCl par voie IV, avant l'incision puis toutes les 20 minutes jusqu'à 30 minutes avant la fin de l'intervention (groupe contrôle).

### Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le nombre de patients nécessitant un traitement analgésique par diclofénac et par dextropropoxyphène, au cours des 24 heures suivant l'intervention.

Les critères de jugement secondaires ont été :

- l'humeur postopératoire,
- la douleur postopératoire, évaluée par le patient, sur l'échelle visuelle analogique (VAS) au réveil, puis à 3, 6 et 24 heures après le réveil du patient.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces éléments du critère de jugement principal ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

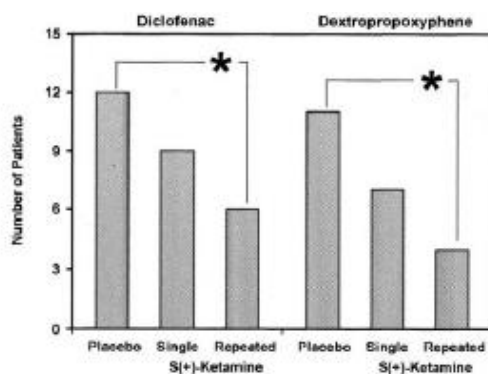
### Population de l'étude

Au total, 52 patients ont été recrutés et 45 patients (86,5 %) ont été inclus dans l'analyse (15 patients dans chaque groupe de traitement). Les raisons d'exclusion de l'analyse étaient : un retrait précoce du cathéter (n=2), le non-respect du protocole d'analgésie postopératoire (n=2), un échec de mise en place du cathéter péridural (n=1), un score de Bromage > 2 pendant plus de 2 heures postopératoires (n=1), ainsi qu'une embolie pulmonaire nécessitant une intubation et un traitement postopératoire (n=1).

Les données préopératoires, peropératoires ainsi que les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

### Résultats sur le critère de jugement principal

Au cours des 24 heures suivant l'opération, le nombre de patients nécessitant un traitement par diclofénac et par dextropropoxyphène était respectivement de 6/15 et 4/15 patients dans le groupe eskétamine répétée, et de 12/15 pour les deux traitements dans le groupe placebo (Figure 4).



\* Différence significative entre le groupe placebo et le groupe eskétamine répétée  
Source : Figure 1 de l'étude Argiriadou et al. 2004

Figure 4 : Nombre de patients nécessitant un traitement analgésique par diclofénac et par dextropropoxyphène, au cours des 24 heures suivant l'intervention - Étude Argiriadou et al. 2004

Cependant, on note que le critère de jugement principal était le nombre de patients nécessitant un traitement par diclofénac et par dextropropoxyphène. Or les résultats sont fournis pour chacun des deux produits et non la somme des deux. De plus, deux tests ont été effectués pour chacun des produits. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces éléments du critère de jugement principal ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

## Résultats sur les critères de jugement secondaire

### → Humeur postopératoire

Après leur réveil, les résultats sur les différents items ayant côté l'humeur sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats sur le critère d'humeur postopératoire - Étude Argiriadou et al. 2004

	Groupe Eskétamine Dose unique (N = 15)	Groupe Eskétamine Doses répétées (N = 15)	Groupe Placebo (N = 15)
<b>Humeur au réveil, n</b>			
Tendu / Détendu	4/8	2/3	7/5
Heureux / Triste	0/0	8/0	0/0
Agité / Calme	4/8	2/11	7/5
Effrayé / Courageux	0/3	0/2	0/3
Alerte / Somnolent	3/0	0/0	10/0
Déprimé / Euphorique	0/0	0/8	0/0

Source : Table 2 de l'étude Argiriadou et al. 2004

### → Douleur postopératoire, évaluée par le patient, sur l'échelle visuelle analogique (VAS, Visual Analog Scale) au réveil, puis à 3, 6 et 24 heures après le réveil du patient.

Les patients du groupe eskétamine répétée ont rapporté des scores de douleur visuellement inférieurs à ceux du groupe placebo au réveil, ainsi qu'aux différents temps de mesure (Figure 5) ».

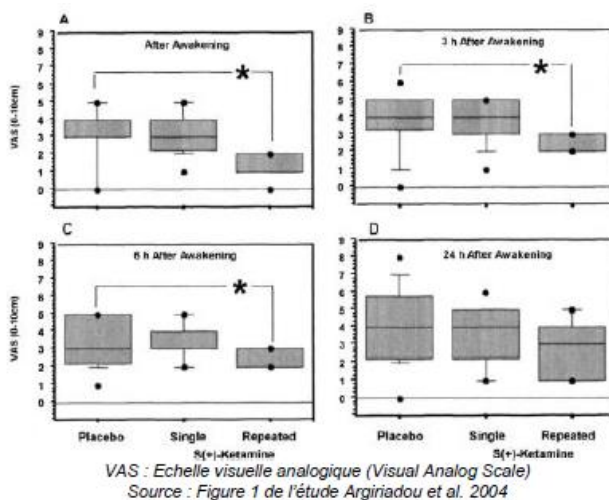


Figure 5 : Résultats sur le critère de douleur postopératoire - Étude Argiriadou et al. 2004