



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

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. XOGEL ENFANT - ADULTE — Inscription

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote. Nous rappelons M. Lengliné.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Nous allons commencer par XOGEL.

██████████, pour la HAS.- L'experte est M<sup>me</sup> Moby.

*(L'experte est jointe au téléphone.)*

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.-** Bonjour. Merci d'être au téléphone. La Commission de la Transparence est très contente de vous entendre sur votre expertise sur XOGEL. ██████████ nous rappelle les éléments du dossier. Nous vous écouterons avec attention et intérêt.

██████████, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez ce jour la demande d'inscription des spécialités XOGEL adulte et enfant, gel gingival sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'anesthésie locale à usage dentaire chez l'adulte et chez les enfants.

À noter que d'après son RCP, ce produit ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de quatre ans.

Les spécialités XOGEL sont une association d'un anesthésique local de type amide, la lidocaïne, et d'un antiseptique de type ammonium quaternaire, le cétrimide. Ces spécialités ont obtenu une AMM en 1994 par procédure nationale pour l'anesthésie locale des muqueuses buccales. Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage professionnel dentaire, selon le Code de santé publique.

Les anesthésiques locaux topiques sont utilisés en pré-anesthésie pour prévenir la douleur associée à la perforation de la muqueuse buccale par l'aiguille lors de l'injection d'un anesthésique local avant un acte d'odontostomatologie.

Il existe actuellement des alternatives remboursées à base de lidocaïne seule ou en association : l'ORAOIX, à base de lidocaïne et prilocaïne en gel périodontal, la XYLOCAINE visqueuse 2% à base de lidocaïne en gel oral, le Dynexan 2% à base de lidocaïne en crème buccale et le Xylocaïne 5% à base de lidocaïne/naphazoline en solution pour application muqueuse.

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques permettant d'évaluer le rapport efficacité/effet indésirable de la spécialité XOGEL adulte et enfant. Aucune donnée de qualité de vie ou évaluant l'impact de XOGEL dans l'amélioration du parcours de soins n'a été fournie.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Je remercie le Docteur Vanessa Moby d'avoir accepté l'expertise de ce dossier. Je lui cède à présent la parole, afin qu'elle nous parle de l'intérêt de ce produit en pratique.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Merci, ██████████. Madame, à vous la parole.

**M<sup>me</sup> le Dr MOBY.**- Ce produit est utilisé en usage professionnel comme anesthésique topique avant réalisation de l'anesthésie locale ou locorégionale pour diminuer la douleur liée à la perforation de la muqueuse par l'aiguille. De nombreux enfants et certains adultes redoutent les anesthésies locales, notamment l'acte de perforation de la muqueuse par l'aiguille. Au cours de l'anesthésie locale, la perforation sans douleur permet de diminuer la douleur perçue lors de la réalisation de l'anesthésie locale proprement dite.

Un anesthésique topique s'intéresse à deux populations, les enfants et les adultes anxieux vis-à-vis des soins dentaires ou phobiques. D'autres utilisations secondaires ont été mentionnées par le fabricant, telles que l'utilisation avant avulsion d'une dent très mobile chez l'enfant ou l'adulte, ou dans le cadre de la réalisation d'un détartrage.

Pour la prise en charge habituelle, il existe de nombreux anesthésiques topiques sous différentes formes. Des études existent, comparant ces produits entre eux, mais leurs résultats sont contradictoires et il existe peu d'études les comparant à des placebos. Les anesthésiques topiques sous forme de gel sont les plus formes les plus fréquemment utilisées au niveau de la cavité orale. Ces gels gingivaux destinés à l'anesthésie des muqueuses orales sont utilisés principalement chez les enfants et les adultes anxieux ou phobiques. L'application de ce gel doit s'effectuer sur une muqueuse préalablement séchée au moyen d'une compresse ou d'une boulette de coton. L'inconvénient de ces gels, c'est qu'ils ont tendance à s'étaler du fait du manque d'adhésion liée à la consistance du gel, ce qui peut réduire l'effet anesthésique.

L'efficacité d'un gel à base de lidocaïne semble obtenue dès deux minutes après application du gel. Sa durée d'action est de 15 minutes selon la littérature. Selon le fabricant, ce serait 30 ou 60 minutes.

Il est recommandé de ne pas attendre un délai plus de dix minutes, car l'attente augmente l'anxiété. Le patient sera plus sensible à la douleur. Les alternatives thérapeutiques à ces anesthésiques sont ceux présents sous de multiples formes, telles que la présence d'anesthésiques topiques sous forme de crème, solution ou patch adhésif.

Différents principes actifs sont employés, la lidocaïne, la benzocaïne, la prilocaïne, en sachant que, très souvent, au niveau des cabinets dentaires, ce qui est utilisé, c'est la lidocaïne et principalement la xylocaïne visqueuse. Il existe des méthodes non médicamenteuses, comme l'anesthésie topique par le froid.

Au niveau de son efficacité, le produit n'a pas fait l'objet d'étude clinique randomisée contre placebo pour vérifier son efficacité. Si nous isolons les deux principes actifs, la lidocaïne, tout d'abord, des études contradictoires ont évalué l'efficacité d'un gel à base de lidocaïne. Certaines ont montré son efficacité et d'autres sont plus mitigées.

Il est important de noter que l'efficacité anesthésique n'est présente que sur une profondeur de 2 à 3 mm.

Pour le deuxième principe actif, le cétrimide, c'est un antiseptique du groupe des ammoniums quaternaires, qualifié de détergent. Selon le fabricant, le cétrimide est bactéricide, cependant, selon l'ANSM de 2017 et le Vidal, le cétrimide semble être plutôt bactériostatique aux

concentrations utilisées. De plus, l'action du cétrimide semble être inhibée en présence de fluides biologiques tels que le sang ou les excrétas. Il n'a pas été notifié si son efficacité était modifiée en présence de salive. Le cétrimide semble être efficace contre les bactéries à gram positif, mais pas contre les pseudomonas trouvés principalement au niveau gingival.

Certains auteurs ont utilisé le cétrimide in vitro et ont montré qu'ils améliorent l'activité antimicrobienne de la chlorhexidine, mais l'efficacité du cétrimide seule n'a pas été évaluée à ce jour. Le fabricant met en avant une activité antiseptique par l'utilisation du cétrimide. En effet, quand une anesthésie locale est réalisée au niveau de la cavité orale, les bactéries présentes naturellement dans la flore orale peuvent pénétrer dans le tissu quand l'aiguille va perforer la muqueuse. Néanmoins, les anesthésiques locaux utilisés immédiatement après application d'anesthésiques topiques possèdent eux-mêmes une activité antimicrobienne. De plus, il est actuellement conseillé, même s'il n'y a pas de référentiel à ce jour, de réaliser en préopératoire des bains de bouche à la chlorhexidine qui constitue un antiseptique de référence. Une étude clinique randomisée a fait l'objet de ce constat afin de diminuer la bactériémie, suivant un geste invasif, telle que la réalisation d'une anesthésie dentaire ou lors de la réalisation de tous soins dentaires chez un patient immunodéprimé. L'activité antimicrobienne des anesthésiques topiques ne peut être certifiée sans une étude clinique et à ce jour, peu d'études ont évalué les effets antimicrobiens des anesthésiques topiques. Les études existantes sont des études in vitro.

Au niveau de l'analyse critique des études présentées dans le dossier, les études évaluent l'efficacité de la lidocaïne en tant qu'anesthésique topique, ne portent pas sous la lidocaïne sous forme de gel et n'évaluent pas son efficacité lors de la perforation de la muqueuse orale par l'aiguille. Le comparateur choisi devrait être un placebo, idéalement sous forme de gel, pour pouvoir évaluer l'efficacité objective du produit. Le comparateur choisi pour l'évaluation des effets indésirables de la lidocaïne peut être la benzocaïne, présente dans le PSUR, dans la mesure où il s'agit de la principale alternative à la lidocaïne. Il serait intéressant de comparer le cétrimide à la chlorhexidine, qui existe également sous forme de gel, et qui est actuellement l'antiseptique de référence au niveau de la sphère oro-faciale comme mentionné précédemment. Il existe deux formes du produit XOGEL, une forme adultes et une forme enfants au niveau du goût, en sachant que le goût mentholé est plutôt réservé à la formulation adulte, et le goût cerise à la formulation enfants. Il est important de noter que ce choix de deux goûts peut être intéressant, car le goût du produit perçu comme agréable permet de diminuer l'anxiété du patient lors du soin anesthésique et lors de la réalisation de l'anesthésie.

Le goût des anesthésiques topiques sous forme de gel est parfois perçu comme désagréable par le patient et l'association de deux formules est intéressante. Une étude clinique, néanmoins, permettrait d'évaluer de façon objective ce paramètre.

Pour conclure, XOGEL adulte et enfant n'a à ce jour pas fait l'objet d'une étude clinique randomisée contre placebo, afin de vérifier son efficacité objective au niveau analgésique, mais aussi son efficacité antiseptique au niveau de la muqueuse orale, qui sont les deux avantages avancés du produit. Les études expérimentales in vitro et in vivo utilisant ces produits sous forme de gel ou sous une autre forme sont contradictoires. Aucune n'a évalué l'efficacité ou les effets indésirables engendrés par l'association de deux principes actifs. La présence d'une formulation enfant et d'une formulation adulte permet d'avoir des goûts qui pourront satisfaire de façon appropriée ces deux groupes de patients, élément important dans

la modulation de l'anxiété, et donc, de la douleur. En dehors de ce critère, le produit n'apporte pas d'éléments cliniquement prouvés de son efficacité, mais la preuve que le cétrimide apporte un intérêt supplémentaire par rapport au gel de base, à base de lidocaïne seule. Je vous remercie.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Merci beaucoup. Avez-vous des questions à poser à notre expert au sujet de ce gel ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Merci pour votre rapport. Les ammoniums quaternaires, j'avais la notion que cela entraînait des nécroses des muqueuses. Au niveau buccal, c'est connu, classique ou habituel ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MOBY.-** Je n'entends pas bien.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** J'avais la notion que les ammoniums quaternaires appliqués sur les muqueuses pouvaient entraîner des nécroses.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MOBY.-** Oui, il y a quelques cas isolés. Il n'y a pas d'étude de grande ampleur. Il y a deux ou trois cas cliniques qui ont mentionné ce problème, mais il n'y a pas un grand nombre de cas à ce jour.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.-** Merci beaucoup. Votre expérience était appréciable. Nous allons discuter entre nous du dossier. Au revoir, Madame.

*(L'expert raccroche.)*

Avez-vous d'autres questions ou commentaires sur le dossier ou êtes-vous éclairés sur les avantages ou inconvénients de cette nouvelle préparation anesthésique locale pour la muqueuse gingivale ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** J'ai compris que nous ne savons pas si l'adjonction d'un antiseptique à cet anesthésique apporte quelque chose. Sommes-nous bien d'accord ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Oui, il n'y a pas d'étude ni recommandation et des alternatives simples.

**M. Le P<sup>r</sup> MÉRCIER.-** C'est l'anesthésie pré-anesthésie. Je peux témoigner que cela peut rendre service.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Mais le témoignage est un élément factuel.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Mais nous avons d'autres produits qui peuvent faire la même chose. Le besoin existe.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Les comparateurs sont-ils mieux évalués ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.-** Je ne sais pas. ■■■■■, les comparateurs sans antiseptique associé sont-ils mieux évalués que celui-là ?

██████████, pour la HAS.- Non. Il y en a quatre. Ce sont tous des comparateurs avec des AMM nationales de 1999, qui reposent essentiellement sur des études contre placebo, sur peu de patients.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Néanmoins, quand nous arrivons dans un paysage déjà bien installé, on atteint un niveau de preuves différent des premiers qui sont arrivés dans ce paysage.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- L'activité de la lidocaïne comme anesthésique local, c'est difficile de la remettre en cause. En gel, est-ce mieux ou pas ? La question, c'est l'ajout. Sur les muqueuses génitales, avec les ammoniums quaternaires, il y avait des nécroses du gland ou vulvaires carabinées. Il est recommandé de ne pas mettre sur les muqueuses un gel anesthésique dans la bouche.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Présidente.**- Nous allons passer au vote. La firme demande un SMR important et une ASMR V.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : 15 voix — unanimité

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