



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen réévaluation ASMR : PENTHROX 99,9 % (méthoxyflurane) (CT-20108) **CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES**

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à PENTHROX.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet va nous le présenter et on a comme rapporteurs, Francis, Sylvie et Albert.

Une chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une réévaluation. Le laboratoire CSP sollicite la réévaluation du SMR et de l'ASMR de PENTHROX 99,9 %, liquide pour inhalation par vapeur conditionné en flacons de 3 ml. C'est une réévaluation dans son indication : le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Le méthoxyflurane est un anesthésique volatile du groupe des hydrocarbures fluorés aux propriétés analgésiques à des concentrations subanesthésiques.

PENTHROX a obtenu l'AMM pour par procédure décentralisée en juin 2016. La spécialité est inscrite à l'hôpital depuis janvier 2017. Le produit est auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration, à raison de deux flacons maximum au cours d'une seule administration, via un inhalateur portable à usage unique.

Dans son avis d'inscription du 30 novembre 2016, la commission avait octroyé à PENTHROX un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux autres antalgiques disponibles dans l'indication. Le laboratoire revendique aujourd'hui un SMR important dans l'indication et une ASMR III versus, je cite, « les comparateurs pertinents, à savoir le traitement antalgique standard ».

La demande de réévaluation repose sur les données de trois études comparatives portant sur l'efficacité de PENTHROX dans la douleur aiguë d'origine traumatique de l'adulte.

Comme le disait Pierre, le dossier a été expertisé en interne par Francis et Albert concernant la clinique et Sylvie pour la méthodologie des études.

M. le P^r COCHAT, Président.- Francis.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Le méthoxyflurane est un agent anesthésique utilisé par inhalation qui était utilisé dans les années 60 et qui a été rapidement abandonné dans les années 70 parce qu'il y avait un problème de métabolisme avec des métabolites qui étaient toxiques à la fois pour le rein et pour le foie. Il a été remplacé par d'autres agents dits halogénés ultérieurement. Cependant, il est resté dans une indication analgésique à des concentrations largement inférieures. Il est utilisé en Australie et en Nouvelle-Zélande. Pourquoi je dis cela ? Parce qu'il y a une première étude qui a été faite à partir de registres australiens dans les années 2010 qui montrait cette utilisation à 80 % pour la pathologie traumatique et 20 % pour d'autres pathologies en médecine d'urgence.

Étude STOP

L'étude sur laquelle était basée la première appréciation de la commission, c'était l'étude dite STOP, une étude faite en traumatologie avec deux cohortes de patients de 149 patients de chaque côté versus placebo. Elle montrait un résultat avec un bel effet placebo, il faut dire que cela existe en matière de traitement de la douleur.

Sur l'échelle visuelle analogue qui mesure l'intensité de la douleur, elle baisse les 20 premières minutes dans le groupe placebo et baisse également dans le groupe traité par inhalation par méthoxyflurane, avec comme critère principal la différence entre les deux groupes qui était estimée à 20 minutes et de l'ordre de 15 mm sur ces échelles d'EVA qui sont graduées de 0 à 100 ou de 0 à 10 selon le critère.

D'autre part, cette étude voulait porter l'accent sur la rapidité d'actions évaluée au critère secondaire. Le nombre de patients qui ont plus de 30 % de diminution du score EVA à 5, 10, 15 et 20, le chiffre est supérieur dans le groupe PENTHROX versus placebo.

Étude PenASAP

Depuis, on dispose d'une étude multicentrique française, l'étude PenASAP incluant 350 patients traumatisés. Ce sont des patients qui gardaient une douleur modérée à sévère après un premier traitement antalgique. C'est une administration add-on par rapport au standard of care, soit un anti-inflammatoire, soit un opiacé.

Le critère de jugement était l'obtention d'un score EVA < 30, cela veut dire une cessation complète de la douleur. Ici, je fais une petite différence sémantique pour dire qu'il y a souvent deux critères qui sont appréciés, soit le soulagement de la douleur – le soulagement de la douleur, c'est la perception d'une diminution de l'intensité de la douleur – dans d'autres études, cela a été montré pour une différence de score > 10 mm, soit ce que l'on considère comme la sédation complète d'une douleur, c'est-à-dire une EVA < 30. Dans le cas présent, on avait un délai médian de soulagement à 35 minutes pour le groupe méthoxyflurane qui n'était pas atteint dans le groupe placebo. C'est le résultat principal de cette étude.

Étude MEDITA

L'étude suivante est une étude italienne, l'étude MEDITA. On a une comparaison avec un comparateur. Ce comparateur était soit un AINS plus paracétamol, avec ou sans paracétamol pour les douleurs modérées, soit de la morphine pour les douleurs estimées comme sévères, c'est-à-dire ayant un score > 7, soit de 0 à 10, soit de 0 à 100. Les critères de jugement principaux étaient l'intensité de la douleur à 3, 5 et 10 minutes.

À 10 minutes, on avait une réduction plus importante de l'ordre de 6 mm dans le groupe méthoxyflurane. La réduction de la baisse du score n'était pas différente selon que l'intensité était sévère ou modérée et ce qui était considéré comme le délai de soulagement était plus court, de l'ordre de six minutes dans le groupe méthoxyflurane, obtenu à 9 minutes versus 15 minutes dans le groupe standard of care AINS, donc opiacés.

L'une des critiques importantes, c'est que ce standard of care n'était pas forcément une optimisation du standard of care et qu'en matière d'opiacés, on avait une sous-utilisation. Dans le mode d'administration, c'étaient des doses uniques versus ce qui pourrait se faire de

façon plus intéressante, c'est-à-dire une titration de la morphine.

Comment on peut placer le produit ? Le fait qu'on puisse l'administrer par inhalation est assez intéressant dans le contexte des urgences et aussi dans un contexte d'urgence extra-hospitalière. Il y a d'ailleurs une autre étude qui montre qu'il est utilisé en pratique quotidienne dans ce contexte. Il a un délai d'action relativement court. En revanche, la durée d'action est également relativement courte. Cela veut dire qu'en vie pratique, des relais avec d'autres antalgiques seront certainement utilisés. Si on se réfère à la pratique quotidienne, les antalgiques ne sont jamais ou pratiquement jamais utilisés seuls dans ce contexte de traumatologie. Plus exactement, ils sont utilisés en association.

Les comparateurs qui ont été évalués sont pertinents. Tous les antalgiques n'ont pas été évalués. Par exemple, on n'a pas d'utilisation de la (inaudible son 10, 00'17'42) en France et on a une discussion sur la comparaison avec le protoxyde d'azote. Personnellement, je considère que ce n'est pas pertinent de comparer, dans le contexte des urgences, au protoxyde d'azote en mélange moléculaire, c'est-à-dire le système MFOA qui est plus utilisé pour le soulagement des douleurs chroniques ou des gestes invasifs dans le contexte des douleurs chroniques, plus que dans le contexte des urgences parce que le dispositif est très encombrant.

Ce qui est intéressant, c'est sa disponibilité et le fait qu'on puisse l'utiliser avant d'avoir pris une voie intraveineuse, qui est le mode d'administration habituel des antalgiques. En revanche, si on considère la couverture du besoin médical, le nombre des antalgiques utilisables est déjà relativement important, on peut considérer que ce besoin est bien couvert dans le contexte des urgences.

Les études ont ciblé la population d'intérêt. Les comparateurs étaient pertinents. En revanche, sans aller dans le détail de la critique méthodologique qui sera faite par Sylvie, les études sont faites en ouvert, à l'exception de l'étude française qui était bien parce que le placebo était également administré par inhalation, avec la précaution de mettre quelques gouttes de méthoxyflurane parce qu'il a une odeur particulière pour que ce ne soit pas complètement trompeur. C'est la seule étude versus placebo en l'occurrence qui a été faite en double aveugle. Toutes les autres sont faites en ouvert. Dans le domaine du traitement de la douleur comme dans d'autres, les études ouvertes sont sources de biais importants.

Enfin, un dernier point sur la tolérance. Il y a des effets secondaires assez fréquents. Ces effets sont faits de vertige et d'altération transitoire des fonctions cognitives qui ont pu être mesurées dans une étude avec des tests appropriés. C'est rapidement inversible, comme un effet anesthésique, mais cela existe au moment de l'administration du produit.

En conclusion :

- Impact sur la morbi-mortalité, non.
- Impact sur l'organisation des soins, pourquoi pas de façon transitoire. On sait que les patients qui sont aux urgences ont des délais d'attente, notamment pour être soulagés, importants. Cela peut accélérer cette possibilité.

- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique en première intention, oui. Probablement, il sera souvent associé à d'autres produits dans le cadre de la stratégie de prise en charge de la douleur aiguë.
- Recommandation particulière, attention aux dysfonctionnements cognitifs transitoires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Francis. Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je vais compléter les propos de Francis. D'abord, cela va faire écho à la dernière remarque de Valérie, les comparateurs pertinents. La prise en charge de la douleur aux urgences dans le cas de la traumatologie est une prise en charge, comme l'a dit Francis, multimodale. Il n'y a pas un traitement. C'est une association de soins médicamenteux et non médicamenteux. Vous avez tous eu un traumatisme dans votre vie. Vous savez que la première chose que vous devez faire, c'est d'abord immobiliser votre membre. Là, par exemple, quand on voit que l'effet placebo n'est peut-être pas aussi placebo que cela, quand vous arrivez aux urgences, la première chose que fait l'infirmière d'accueil, elle vous installe, elle évalue la douleur à ce moment-là, c'est le travers, elle vous installe et elle commence à faire les mesures physiques, la glace, surélever la jambe, immobiliser, s'il y a une suspicion de fracture. Rien que cela, vous savez que l'antalgie opère. On le voit bien au travers de la courbe.

Ensuite, pour reprendre STOP, une différence de 15 mm dans une échelle qui va de 0 à 100, alors qu'on savait très bien ce qu'il y avait dans le produit. Francis l'a précisé, il a une odeur très spécifique. Il était facile pour le patient et l'investigateur de savoir s'il avait le traitement ou s'il ne l'avait pas, avec une efficacité assez limitée.

Ensuite, vous l'avez vu aussi dans le cadre de l'étude française qui est probablement la plus intéressante puisque méthodologiquement la plus satisfaisante, même si Sylvie va faire un certain nombre de réserves. Ils veulent se positionner comme un traitement rapidement. Or, on voit bien que le bénéfice, vous ne l'avez qu'au bout de 35 minutes. Or 35 minutes, quand vous avez mal, je ne considère pas cela comme une prise en charge rapide.

Là où je ne suis pas tout à fait d'accord avec Francis, c'est sur l'utilisation du MEOPA. Maintenant, vous avez des conditionnements en petite bouteille qui vous permettent d'utiliser le gaz, largement éprouvés et évalués par la commission. On aurait pu très bien considérer que le MEOPA avait toute sa place comme comparateur.

Enfin, pour répondre à la question que l'on va vous poser, c'est-à-dire faut-il revoir le SMR et l'ASMR, en tout cas, faut-il le confirmer ou faut-il l'améliorer ? Pour nous, il est évident qu'il n'y a pas d'amélioration significative qui permettrait de passer d'un SMR modéré à un SMR important. Le délai n'est pas extraordinaire et l'amélioration n'est pas extraordinaire. Est-ce que le médicament est efficace ? Oui, il soulage la douleur, mais de manière modérée et pas de manière significativement plus rapide. Il doit s'inscrire dans une prise en charge multimodale. Pour ce qui concerne la SMR, cela va dans le sens de ce que je viens de vous dire. Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise en charge puisque la prise en charge est globale de toute façon. Dans l'étude PenASAP de Ricard-Hibon,

très clairement, oui, statistiquement, c'est efficace, mais pour une pertinence clinique qui ne l'est pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Comme vous l'avez compris, plusieurs études sont conduites pour évaluer ce traitement. Ce qui m'a frappé, c'est qu'elles utilisent des populations différentes, tels qu'on peut le quantifier par la proportion de malades qui ont des douleurs modérées ou sévères, puisqu'il y a 20 % environ de malades avec une douleur modérée, 80 % de douleur sévère dans l'étude InMEDIATE et à peu près pareil dans l'étude PenASAP, alors que c'est est le contraire dans l'étude MEDITA où l'on a 65 % de malades avec des douleurs modérées, donc les populations sont différentes.

Ce qui n'a pas été tellement dit, c'est qu'une analyse principale est faite sur l'ensemble des malades et selon les études, certaines analyses secondaires qui ont été réalisées, notamment sur l'étude PenASAP qui était prévue dans le protocole sur les deux sous-groupes des malades en fonction de l'intensité de la douleur. L'effet est inconstamment retrouvé sur le sous-groupe des malades avec des douleurs modérées. On ne le retrouve que dans l'étude MEDITA et pas dans les autres.

Je voulais rajouter aussi des hétérogénéités, je ne sais pas si les médecins vont le commenter :

- l'administration qui est intermittente ou continue, puis intermittente du traitement. Je me suis demandé si c'était la même chose ;
- le fait que l'on puisse utiliser un ou deux inhalateurs ;
- la possibilité de prise d'analgésique après l'inclusion jusqu'à 25 minutes dans l'étude MEDITA.

Vous avez compris que l'étude la plus méthodologiquement de meilleure qualité, c'est la première qui a été réalisée en France, l'étude PenASAP. Néanmoins, sur le critère de jugement principal, il y a de nombreuses censures en cours d'étude, ce qui m'a semblé étonnant pour des malades qui me semblent suivis aux urgences. Les premières minutes, on a des censures. Je me suis demandé si elles n'étaient pas liées de façon informative comme dans l'étude MEDITA, ou le fait d'introduire un nouveau traitement conduisait à un arrêt de l'évaluation de l'EVA. Les courbes que vous avez vues de réduction de l'EVA sur la quantification de la douleur, puisque les critères de jugement diffèrent selon les études, on n'a pas en abscisse le nombre de sujets évalués à chaque temps. Cela me permet de vous rappeler qu'il faudrait qu'on s'assure qu'il n'y a pas un biais de sélection de la population au fur et à mesure que le temps passe, plutôt qu'une baisse dans une même population de l'EVA qui a été mesurée.

Enfin, j'ai été surprise par l'ampleur de l'effet observé, qui est très en deçà de ce qui était escompté dans le calcul d'effectifs. Sur l'étude PenASAP, on attendait un délai médian d'une EVA ≤ 30 mm de 15 minutes versus 25 minutes. Au lieu de trouver 15 et 25 minutes, on a trouvé 35 versus > 120 . Comme vient de le dire mon camarade, c'est un effet qui me semble

faible et surtout sur des populations qui ont des douleurs importantes.

Enfin, le mélange des traitements et du traitement antalgique standard qui n'est pas le même selon les études, puisque ces études ont été réalisées dans des pays différents avec des recommandations qui me semblent aussi différentes, est souvent difficilement dissociable de celui des antalgiques qui ont été donnés soit avant, soit conjointement, dans des essais en plus conduits en ouvert. Globalement, j'ai trouvé que le niveau de preuve n'était pas très élevé.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je trouve que ce que vient de dire Sylvie est intéressant parce qu'on a une diversité de populations, même si la thématique reste la même et la traumatologie, mais finalement des tailles d'effets à peu près les mêmes dans tous les essais. On ne peut pas dire peut-être, ce que critique d'ailleurs l'auteur français, « on fait de l'oligoanalgésie algésie en France, c'est bien connu, on les sous-traite, donc c'est normal qu'il y ait du retard ». Ailleurs, c'est pareil et avec des tailles d'effets, jamais on n'a vu un effet vraiment spectaculaire dans aucun des essais. Cela va d'une amélioration entre 5 et 15 mm pour une échelle qui va de 0 à 100.

Par ailleurs, un dernier point, dans la vraie vie, comment est positionné ce produit ? Ce produit a eu du mal. Depuis 2016, il est disponible en France. Le chef de projet nous a donné les consommations, 55 000 flacons, on pourrait imaginer que c'est beaucoup, mais rapporté au nombre de patients douloureux traumatiques dans les services d'urgence... J'ai cité le rapport de la Cour des comptes, 21 millions, dans notre assemblée, il y a bien un tiers de la population qui s'est présenté dans un service d'urgence et un tiers d'un tiers qui est venu pour un problème traumatique, donc c'est très, très fréquent. Ramené à la population, c'est un calcul à la louche, mais cela représente à peine 0,2 % qui a bénéficié du PENTHROX. Il n'est pas du tout rentré dans les habitudes urgentistes, probablement parce qu'ils ont dû faire les mêmes constatations que l'on peut faire aujourd'hui au travers de la littérature.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de rappeler qu'il y a une prévalence qui m'a semblé importante d'effets secondaires rapportés, possiblement liés au traitement, de la somnolence, des étourdissements, une sensation d'ivresse chez pratiquement un malade sur deux dans le groupe expérimental versus 12 % dans le groupe contrôle sur l'essai PenASAP randomisé en double aveugle.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Pour ceux qui ont essayé le protoxyde d'azote lors de l'épisode douloureux, les effets ne sont pas du tout les mêmes. Ce sont des effets euphorisants qui sont utilisés pour d'autres moyens. Je peux vous dire que les gens chez qui on a utilisé le P^rOPA, ils ressortent avec le sourire et rigolent comme des baleines.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis d'accord. Hugues Blondon.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- J'ai une question CSSCT et un commentaire. La question, c'est qu'il s'agit d'un gaz halogéné, on est d'accord ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je me souviens très bien, en tant qu'hépatologue, que ces gaz halogénés ont été impliqués lorsqu'ils étaient utilisés en anesthésie dans des hépatites, qui avaient cette caractéristique non pas en usage continu, mais en usage pour un temps bref lors d'une anesthésie. Ce sont des hépatites qui avaient deux caractéristiques. La première, c'est d'être parfois sévère et la deuxième, c'est d'être retardée. Je voulais savoir si dans les études citées, on avait une idée s'il y avait eu des perturbations du bilan hépatique à distance quelques jours après l'administration du produit chez les patients, notamment les populations plus à risque, je pense aux patients cirrhotiques, aux patients porteurs chroniques de l'hépatite B, ces populations pour lesquelles ces produits pourraient présenter un danger. C'est ma première question.

Ensuite, mon commentaire est un commentaire d'ordre très général. Étant donné que la douleur est un vrai problème de santé publique et l'un des principaux éléments qui altère la qualité de vie, est-ce qu'un produit, quelle que soit la limite de sa quantité, de ses effets ou de ses comparaisons, qui a démontré une efficacité dans le contrôle ou dans le traitement de la douleur ne justifie pas de principe un SMR important ? Merci.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Sur la toxicité hépatique, à ma connaissance, je n'ai rien vu dans les études qui ont été présentées en termes de toxicité.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'est surveillé jusqu'à 14 jours seulement.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Ce qu'on peut dire, quand on l'utilise en anesthésie, c'est sur plusieurs heures, au minimum une heure. Deuxièmement, ce sont des concentrations administrées de l'ordre de 5 à 7 fois supérieures à celles administrées de façon discontinue dans le cadre du traitement de la douleur aiguë.

Je voudrais dire un mot, je réitère sur la notion de contrôle de la douleur, c'est-à-dire EVA < 30, effectivement, il faut à peu près 30 minutes pour faire disparaître la douleur, mais il y a un effet de soulagement, chacun a pu l'expérimenter. Quand on voit que l'intensité diminue, les patients commencent à dire : « Ah oui, cela va mieux », mais cela ne veut pas dire qu'ils ne sont pas totalement soulagés. Quand on considère le délai d'action, certes, pour contrôler parfaitement la douleur, d'ailleurs, est-ce qu'on la contrôle avec un seul produit, c'est une autre histoire, il faut un temps de l'ordre d'une trentaine de minutes. Par exemple, quand on fait de la titration avec de la morphine, par définition, on va injecter ½ mg ou 1 mg, et parfois, il faut une demi-heure pour contrôler un patient pour qu'il n'ait plus aucune douleur dans la vie quotidienne. Cela n'empêche pas un début d'effet qui peut s'exprimer dans les 10 premières minutes.

On a un schéma assez comparable à celui d'autres antalgiques, c'est-à-dire un début d'effet qui se manifeste dans les 15 premières minutes et la complétude de l'effet est beaucoup plus longue à obtenir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, il y a un autre critère secondaire dont je n'ai pas parlé, qui s'appelle le soulagement total de la douleur rapportée par le patient, qui est de l'ordre de 54 minutes versus 126 minutes dans le groupe placebo. C'est presque une

heure pour que le patient dise être totalement soulagé alors que le critère principal n'est pas présenté comme un soulagement total, mais comme un soulagement j'imagine majeur.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- On dit la même chose. Le soulagement total, c'est plus loin. Il y a un délai supérieur, mais cela n'empêche pas un début d'action précoce. Ce n'est pas propre forcément à ce seul produit, les autres aussi. C'est la différence dans l'appréciation.

Une chef de projet, pour la HAS.- En sachant que dans cette étude, c'est vraiment un add-on. Ce n'est pas versus comparateur. Dans les autres études, la différence d'effet est faible puisqu'il s'agit de 6 mm de différence en termes d'EVA.

L'autre chose, c'est que le soulagement a été uniquement rapporté par le patient. Il n'y a pas de mesure du soulagement dans les deux études qui sont des études en ouvert.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'insiste sur le fait que l'on ne sait pas à chaque temps le nombre de malades évalués. Sur un plan statistique, vous faites une moyenne sur un effectif qui n'est pas le même. Peut-être que les patients dont vous voyez une diminution ont été sélectionnés au fur et à mesure du temps.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Clairement, il n'y a pas de démonstration de supériorité par rapport aux autres antalgiques, c'est certain. Il n'y a pas de démonstration de supériorité. S'il y avait un bénéfice, il est dans le mode d'administration, ce qui rend les choses faciles, voire une utilisation extrahospitalière.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait des recommandations concernant les femmes enceintes ou susceptibles de l'être. Y a-t-il une étude particulière là-dessus ?

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Pas à ma connaissance, je ne sais pas. Les halogénés ne sont pas contre-indiqués chez les femmes enceintes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet, avez-vous des informations là-dessus ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Les femmes enceintes ou allaitantes étaient exclues de l'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien Péron.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Ma question se rapproche de celle de Hugues, vous avez commencé vos rapports en expliquant que la molécule avait été abandonnée pour des histoires de néphrotoxicité. Ma question, c'est : À-t-on des éléments avec le dosage actuel et le schéma d'administration actuel de réassurance au niveau des néphrotoxicités, notamment chez les patients qui arrivent avec une fragilité rénale probablement méconnue au moment de l'utilisation en urgence ? Y a-t-il des éléments de réassurance à ce niveau-là ?

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Ce sont des points qui n'ont pas été étudiés dans les

études qui sont présentées là.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Dans les critères d'exclusion de l'étude PenASAP, il y avait notamment l'existence connue ou préexistante d'un problème hépatique ou rénale.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Pour relativiser les choses, nous ne sommes pas du tout sur les mêmes concentrations et pas du tout sur les mêmes durées. Un flacon, c'est 6 mn, 3 mn.

Une chef de projet pour la HAS.- Le laboratoire n'a pas su répondre à mes questions, je suis un peu embêtée. Il parle seulement en termes de soulagement et de durée du soulagement, donc 25 à 30 minutes, disent-ils, en intermittent et plus en continu. On n'a pas la notion.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Ce qui m'a interrogé aussi, c'est que la consommation de flacons d'aérosols était le même dans les deux bras, même dans le groupe placebo. Cela m'a interpellé. Je ne comprends pas. Normalement, dans le groupe PENTHROX, on aurait dû en avoir moins.

Une chef de projet pour la HAS.- Avec deux flacons pour un pourcentage assez important.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, il y a aussi un autre aspect qu'il faut aborder de nos jours, c'est l'impact sur la couche de zone d'utiliser des gaz. Je crois que les anesthésistes se sont emparés de cette question. Les volumes, Francis, est-ce qu'il y a quelque chose à dire là-dessus ?

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Il y a à dire qu'il y a une chambre d'absorption, c'est la première diapositive, qui absorbe les gaz expirés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Tu sais que c'est un des paramètres qui va intervenir à terme, on travaille dessus, sur l'évaluation du médicament, ces éléments écologiques. Pour l'instant, cela ne rentre pas en ligne de compte.

Madame Faïdi.

M^{me} FAÏDI.- Par rapport aux effets indésirables, je voulais préciser que dans le RCP, il y a un certain nombre de contre-indications, notamment chez les patients ayant des antécédents d'hépatotoxicité, de lésions hépatiques ou d'atteintes rénales.

Et par rapport aux femmes enceintes, cela fait partie des choses qui sont listées dans le PGR. On n'a pas l'information concernant son utilisation chez les femmes enceintes.

Une chef de projet pour la HAS.- Dans le RCP, c'est précisé comme pour tous les médicaments, le méthoxyflurane doit être utilisé avec prudence au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, mais cela ne renseigne pas beaucoup. Par contre, la prudence au niveau du rein, ce sont les patients qui ont des troubles rénaux et les sujets âgés.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Malheureusement, autant vous dire qu'en pratique, ces trois paramètres-là, ce soit la grossesse, la fonction rénale pas obligatoirement très altérée parce que ceux qui sont dialysés le disent, et les autres, il y en a qui ont des fractions déjection

altérées mais ils ne le savent même pas, c'est un élément supplémentaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je reviens à l'instant sur le foie. *A priori*, le mécanisme d'action allogénique est immunoallergique, donc n'est pas forcément en dose dépendant. On peut imaginer que les très petites expositions puissent entraîner des hépatites qui, avec la (inaudible son 11, 00'11'41), pas avec celui-là, peuvent être graves, voire mortelles.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai baissé ma main, vous avez en partie répondu, mais je ne suis pas complètement au clair. J'ai bien entendu ce qu'ont dit, Sylvie et Albert, sur la quantité d'effets, mais j'ai l'impression que ce n'était pas complètement l'avis de Francis qui était plus optimiste sur la quantité d'effets. Objectivement, c'est vrai qu'on n'est pas très haut en quantification.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- La quantité d'effets est comparable aux autres agents. Il n'y a pas de différence avec les autres agents antalgiques, si c'est la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Raphaël, une dernière question.

M. le P^r FAVORY, membre de la CT.- J'avais une question concernant les halogénés, il y a aussi l'hyperthermie maligne de l'anesthésie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Aucune.

M. le P^r FAVORY, membre de la CT.- Est-ce qu'il faut une surveillance particulière ?

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- L'hyperthermie maligne de l'anesthésie, c'est probablement une maladie génétique. Deuxièmement, c'est une maladie complètement exceptionnelle, comme tu le sais. La question est de savoir si dans les urgences, il devrait y avoir du Dantrolène qui est l'antidote.

M. le P^r FAVORY, membre de la CT.- Au bloc, on est très habitué.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Dans tous les blocs de France et de Navarre, il y a du Dantrolène dans le cas où surviendrait un cas d'hyperthermie maligne. Effectivement, la question pourrait se poser compte tenu de l'usage d'un halogéné d'avoir du Dantrolène dans tous les réfrigérateurs des urgences.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un point très important, à mon avis. Même si c'est à la charge, c'est très important.

M. le D^r LENGLINE, Vice-Président.- L'avoir et que les médecins qui l'utilisent soient informés qu'il y a ce risque et de pouvoir le reconnaître.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je vous rassure, oui, il y a du Dantrolène dans les frigos de déchocage puisque les hyperthermies malignes de l'anesthésie ne sont pas seules liées aux halogénés.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'avis de la commission était de ne pas changer et de maintenir l'avis précédent qui était un SMR modéré et une ASMR V. En écoutant vos discussions, je plussoie l'avis du bureau. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r COCHAT, Président.- Désolé, il y a une demande d'ISP. Il faut qu'on recommence. Et puisqu'on recommence, je vous propose de faire maintien ou pas maintien et vous vous prononcez sur l'ISP. Si vous dites maintien, c'est qu'il n'y avait pas d'ISP. On est d'accord. Si vous voulez mettre en ISP, dans ce cas-là, vous ne mettez pas maintien. On recommence parce que vous ne vous étiez pas prononcé sur l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Une chef de projet pour la HAS.- Pierre, excusez-moi, je relis l'ancien avis de 2016. Il était marqué : « PENTHROX est susceptible d'avoir un impact sur la santé ».

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela change tout. On va recommencer le vote une troisième fois.

Une chef de projet pour la HAS.- « D'une réponse partielle aux besoins identifiés, d'un impact positif potentiel sur l'organisation des soins ».

M. le P^r COCHAT, Président.- Les critères étaient proches, il faut que l'on revote. Le maintien voudrait dire que vous maintenez l'ISP.

Thierno.

M. DIATTA.- Par rapport à la nouvelle ligne, comme il y a des alternatives, on a l'impact sur la morbi-mortalité et l'impact sur l'organisation des soins. Si vous concluez à l'absence d'impact sur la mortalité, c'est difficile de conclure à une ISP.

Une intervenante.- On ne peut pas étayer un impact sur l'organisation des soins avec les données qu'on a.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous propose de reprendre le vote et pour être bien clair, de voter séparément ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants, 20 voix pour pas d'ISP, 19 voix pour un SMR modéré, une voix pour important. Concernant le niveau d'ASMR, c'est une ASMR V à 20 voix.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.