



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 septembre 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. Audition réévaluation ASMR : PENTHROX 99,9 % (méthoxyflurane) (CT-20108)
CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à l'audition de PENTHROX. Bonjour. On vous reçoit pour l'audition de votre médicament PENTHROX. Votre dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez un quart d'heure de présentation précise, 10 minutes pour répondre éventuellement à des questions, là aussi encore très précisément, de manière que vous soyez équitables par rapport à tous les laboratoires que nous recevons.

Une chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de l'audition du PENTHROX 99,9 %, liquide pour inhalation par vapeur de 3 ml. Le principe actif de cette spécialité est le méthoxyflurane. C'est une réévaluation à la demande du laboratoire. La spécialité est inscrite à l'hôpital depuis le 11 janvier 2017, avec un SMR modéré et un ASMR V par rapport aux autres antalgiques disponibles.

C'est un agent anesthésique halogéné fluoré indiqué dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez les patients adultes conscients. C'est une AMM par procédure décentralisée octroyée en juin 2016.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication et une ASMR IV dans la prise en charge de la douleur en aiguë.

Le 12 juillet dernier, la commission avait conclu un SMR modéré et une ASMR V dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique eue égard :

- au manque de données d'efficacité robuste du méthoxyflurane versus le comparateur actif ;
- aux incertitudes sur la pertinence clinique des différences observées et la transposabilité des données à la pratique clinique ;
- au profil de tolérance de cet agent anesthésique halogéné ;
- au besoin médical couvert par les antalgiques disponibles aujourd'hui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous donne la parole.

M. SCHATTEMAN.- Entre-temps, j'ai eu un texto du Docteur Ricard Hibon. Elle est encore dans la salle d'attente, elle ne sait pas exactement ce qu'il se passe, mais elle va se reconnecter.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il a le bon lien parce qu'il n'y a personne en salle d'attente. Peut-être par téléphone. Comme vous avez réussi à vous connecter, c'est étonnant. C'est le même lien pour vous deux.

M. SCHATTEMAN.- Comme vous avez déjà fait l'introduction que je voulais faire, ce serait de

la répétition. J'ai vraiment besoin du Docteur Ricard Hibon parce que c'est elle qui va présenter les données cliniques et comment elle utilise le PENTHROX au quotidien. Elle va se reconnecter pour la troisième fois. Elle a bien reçu le lien.

Je vais commencer parce que vous êtes tous là. Même si je ne suis pas le spécialiste, je vais essayer de parler au nom du Docteur Ricard Hibon. Dès qu'elle pourra nous joindre, je passerai la parole au Docteur Ricard Hibon, médecin urgentiste, cheffe du service d'urgence et active au sein des SAMU et des SMUR.

Sur ce slide, le parcours de soins et de prise en charge d'un patient douloureux. C'est le fameux schéma qui a été publié par la SFMU et dans lequel il y a une place pour PENTHROX. Dès qu'une échelle EVA a été évaluée et est en dessous de 6 ou au-delà de six, la possibilité d'utiliser PENTHROX se présente. Il y a un besoin médical non satisfait parce qu'au moment où le patient arrive dans le service d'urgence, il se passe énormément de temps avant d'être traité pour leur douleur. Le délai d'administration et un début rapide du soulagement de la douleur sont hyper importants.

Vous voyez ici la place du méthoxyflurane. C'est un concept de starter. Au moment où le patient arrive en soins, aux urgences, ou l'ambulance arrive sur le lieu d'un accident, les soignants peuvent utiliser PENTHROX pour soulager le patient. Ici, vous voyez le schéma. Quand un patient entre dans un service d'urgence, par exemple avec une luxation d'épaule, au moment que le traumatisme a eu lieu, il y a du temps qui passe avant que le patient arrive au service d'urgence que l'ambulance arrive. Après, il y a un délai entre l'arrivée du patient aux services d'urgence. Il y a un temps qui passe avant que le patient ne soit vu par l'infirmier qui fait le tri, le traitement doit être mis en place. Ça prend bien du temps avant que le produit qui sera administré fasse effet.

La courbe en jaune, c'est la douleur du patient suite à un traumatisme. Avec le *standard of care*, on peut réduire la douleur mais cela prend quand même du temps. Prenons de nouveau le cas de la luxation d'épaule. Avant que l'autorisation ne soit donnée pour administrer par exemple des morphiniques, cela prend du temps avant que les morphiniques soient préparées. On a besoin d'un box pour mettre le patient, donc du temps est perdu alors que le PENTHROX peut être administré tout de suite après l'arrivée et après que l'infirmière du triage a vu le patient.

Il y a vraiment beaucoup de temps à gagner. Je ne pense pas que je dois donner des exemples, mais dans les services d'urgence actuellement, pas uniquement en France mais dans toute l'Europe, il y a une vraie crise. Il y a une surcharge de travail, il n'y a pas suffisamment d'infirmières. Il est très important que dès que le patient arrive, on puisse le traiter, mais aussi de gagner du temps qui peut être consacré à d'autres urgences qui sont beaucoup plus importants que dans le cas d'une luxation d'épaule.

En préhospitalier, c'est le seul analgésique avec un profil de qualité et de sécurité facilement utilisable en stratégie multimodale. Ce ne sont pas mes mots, ce sont les produits du Docteur Ricard Hibon qui utilise le produit au quotidien et qui voit la différence sur le terrain. Imaginez-vous un accident qui a eu lieu, il fait moins cinq degrés, il a neigé où il pleut. Ce n'est pas facile de mettre un accès IV, mais avec le PENTHROX, on peut donner du confort au patient, l'évacuer, le mettre sur un brancard et faire le transport dès l'hôpital. Quand il arrive à

l'hôpital, par exemple avec une luxation d'épaules, tout de suite, instaurer un traitement pour la douleur.

On parle beaucoup d'oligo-analgésie dans les services d'urgence. Il est utilisable en salle d'attente parce que le produit peut être auto-administré sous surveillance de l'infirmière ou d'un médecin, mais c'est le patient lui-même qui peut porter l'inhalateur et qui peut utiliser le produit lui-même. C'était vraiment très important dans les hôpitaux, surtout dans les services d'urgence, où c'est souvent très chargé et où beaucoup de patients attendent. Ça libérera un box qui peut être consacré aux autres patients.

Nous avons déjà montré les études comparatives dans le dossier. L'effet de PENTHROX ou la comparaison de PENTHROX avec les autres, par exemple les morphiniques, PENTHROX n'est pas un meilleur produit au niveau du traitement de la douleur. Il n'y a pas de différence entre le taux de douleur avec PENTHROX comparé avec les morphiniques. Par contre, il y a un énorme avantage au niveau du délai avant que le traitement s'installe et le temps que ça prend pour donner un traitement, comme le PENTHROX. Comparé à la morphine, il y a une énorme différence.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il vous reste cinq minutes pour nous présenter les données que vous voulez nous faire évaluer. Merci.

M. SCHATTEMAN.- De nouveau, ce sont les slides de Madame Ricard Hibon. Le président de la République a demandé dans sa mission flash, c'est un programme qui a été confié au Docteur François Braun, des recommandations ont été faites. Les caractéristiques de PENTHROX, notamment sa facilité d'utilisation, permettent un soulagement rapide de la douleur, sans qu'il soit nécessaire de mettre en place une voie veineuse. Et sa capacité de réduire le temps passé aux urgences s'inscrit complètement dans les objectifs de cette mission flash. Encore une fois, ce ne sont pas mes mots, mais les mots du Docteur Ricard Hibon.

Nous avons trois études comparatives : inMEDIATE, MEDITA et PenASAP. Ce sont des études sans versus placebo, c'était l'étude Stop, mais les trois autres études sont des études qui comparent le PENTHROX avec le *standard of care*, donc le traitement classique comparé avec méthoxyflurane ou le traitement standardisé/PENTHROX comparé avec le *standard of care*/placebo. Le délai de soulagement de la douleur et le délai sont toujours en faveur de PENTHROX. Ces données, ce n'est pas un graphique que nous avons fait nous-mêmes, ce sont des *data points* basés sur l'étude MEDITA. On le voit très clairement. En orange, c'est le *standard of care*, les soins courants. En vert, c'est le PENTHROX. Quand ça a été utilisé par l'infirmière qui fait le triage, on voit un soulagement comparable avec les autres produits, mais on gagne énormément de temps, pas uniquement du temps où le patient n'a plus de douleur ou moins douleur, mais aussi du temps gagné dans les soins ou dans les services d'urgence qui sont déjà très surchargés.

Ici, on voit la probabilité en pourcentage de soulagement en vert pour le PENTHROX et en rouge pour le placebo. Le placebo, c'est le *standard of care*/placebo de PENTHROX et les soins classiques/PENTHROX. Le temps entre la première administration du traitement à l'étude et le soulagement de la douleur, on voit la différence statistiquement significative entre le PENTHROX et le placebo. Encore une fois, le placebo, c'est le *standard of care*/un placebo de PENTHROX, qui a le même goût et la même odeur pour avoir un vrai placebo.

On voit exactement la même chose dans l'étude inMEDIATE. On compare le *standard of care* avec PENTHROX, et on voit la même chose. Le temps que ça prend pour que le produit fasse effet avec PENTHROX est nettement inférieur comparé avec le *standard of care*. On voit aussi qu'il n'y a pas de différence entre l'effet en soi, ce n'est pas plus fort, moins fort, il n'y a pas de différence, mais c'est le temps que l'on gagne dès qu'on a donné PENTHROX ou dès qu'on a pris la décision de donner un traitement comparé avec le *standard of care* ou les soins courants.

Dans l'étude STOP, on a vu la même chose, mais c'était versus un vrai placebo. C'est l'étude pivot qui a servi pour obtenir l'enregistrement.

Ici, on voit une méta-analyse de Fabbri. Il a canalisé toutes les études. Les *data points* se trouvent à droite de la ligne rouge, ce qui veut dire que toutes les études qui ont été faites, randomisées, en aveugle et en double aveugle si c'était possible, sont toujours en faveur du méthoxyflurane, surtout quand on regarde le temps. On regarde aussi la différence d'intensité de la douleur, mais il faut surtout garder en tête que ce n'est pas l'intensité de la douleur en soi, mais surtout le temps. Après 40 ou 45 minutes, une heure, les différences commencent à diminuer. Le PENTHROX, c'est vraiment un starter. L'objectif est de le donner au début du traitement, au moment du triage. Et là, on peut constater qu'il y a un effet bénéficiant pour le PENTHROX parce que le temps cela prend pour que le traitement soit effectif est moins long que les traitements standardisés. Les comparateurs, comme le paracétamol.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous demande de conclure maintenant parce que nous avons atteint le quart d'heure. Merci.

M. SCHATTEMAN.- Au niveau de la tolérance, plus de 8 millions de patients ont été traités. Le méthoxyflurane a un historique. Cela a été utilisé en tant qu'anesthésique dans les années 70, mais ici, on parle d'un dosage 30 fois moins fort. Le profil de tolérance du PENTHROX est bien documenté et est vraiment favorable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis obligé de vous arrêter. Excusez-moi, mais on a passé le quart. Je suis désolé du fait que vous n'avez pas pu avoir votre médecin.

Est-ce qu'il y a des questions ? Francis Bonnet.

M. le Pr BONNET.- Merci pour votre présentation. J'avais un certain nombre de questions et de commentaires. On comprend que le délai d'action est relativement rapide, éventuellement par rapport à des comparateurs. En même temps, il faut faire la différence entre une différence statistique et une différence clinique. Par exemple, dans l'étude MEDITA que vous avez citée, la différence est de l'ordre de 6 mn. C'est toujours appréciable, mais ce n'est pas considérable. Cela m'amène à penser que le sujet n'est peut-être pas tellement la cinétique d'action des différents analgésiques qu'on est amené à administrer, mais plutôt un bénéfice organisationnel. Ce bénéfice n'est pas démontré. Vous avez dit vous-même que par exemple, pour l'administration, il fallait qu'elle se fasse sous contrôle d'une infirmière. On sait aussi qu'il y a un certain nombre d'effets secondaires qui peuvent apparaître, comme des effets de dysphorie. On questionne cette notion de gain sur le délai d'action. C'est la première chose.

La deuxième chose qui avait été discutée, c'était la comparaison avec un autre agent

analgésique par inhalation, le protoxyde d'azote. On n'avait pas de données également dans ce sens-là.

La troisième chose, c'est une question. Les 8 millions d'utilisateurs, ça réfère à l'expérience australienne qui est continue depuis plus de 10 ans. Est-ce que vous avez des données sur l'utilisation dans les services d'urgence en France actuellement ?

M. SCHATTEMAN.- Je vais commencer par la dernière question, l'utilisation en France. L'année passée, on a eu 65 000 utilisations de PENTHROX en France, avec une croissance en 2020 de 30 % par rapport à l'année dernière. Il y a une énorme croissance dans l'utilisation du PENTHROX justement parce que le méthoxyflurane est un produit très connu qui fonctionne super bien. Encore une fois, au niveau effet sur la douleur, il n'y a pas de différence. Le Docteur Ricard Hibon a été la première à me dire : « Monsieur Schatteman, votre produit n'est pas mieux que les autres quand on regarde uniquement l'effet sur la douleur ».

Ce qui est très positif à PENTHROX, ce ne sont pas mes mots mais les mots du Docteur Ricard Hibon, c'est qu'on gagne énormément du temps. Au niveau pratique, les bouteilles, ce n'est pas pratique, surtout quand on veut mettre un patient de nouveau dans la salle d'attente. Avec le KALINOX et le MEOPA, ce n'est pas faisable. Les bouteilles dans les ambulances, il y en a, mais ce n'est pas pratique parce qu'il faut les stocker. Il y a la nécessité d'installer les patients dans un box. Il y a quand même des inconvénients.

Au niveau des études, oui, c'est vrai, on n'a pas d'audible micro, son 7 00'51'49). Oui, on a pu démontrer qu'au niveau pratique, il y a un avantage, mais l'étude n'est pas encore publiée. Nous devons attendre cette publication. Dans cette publication, on a aussi pu montrer qu'il y avait un effet sur le plan économique avantageux pour le PENTHROX.

Je ne sais pas si cela répond parce que vous m'avez, je pense, trois ou quatre questions. Je ne sais pas si j'ai répondu à toutes vos questions. S'il m'en reste encore une, dites-moi et ce sera un plaisir de vous répondre.

M. le P^r BONNET.- Merci beaucoup.

M. le Pr CLANEY, Vice-Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Merci. Je vais poser deux questions. La première, c'est pour relativiser le positionnement du PENTHROX au niveau de son utilisation en France. Aujourd'hui, on voit le besoin pour une réévaluation puisqu'il est déjà actuellement utilisé. Vous avez dit qu'il y en avait à peu près 60 000. Il y a un rapport de la Cour des comptes qui dit qu'il y a 21 millions de passages aux urgences, dont 30 % de traumatisés, donc 30 % de patients potentiellement douloureux, ce qui représente 6,5 millions de patients douloureux. Sur les 6,5 millions, il y en a donc 50 000. Cela fait à peu près moins de 1 %. Je relativise quand même la place et le besoin des urgentistes vis-à-vis de ce traitement.

La deuxième remarque, c'est le positionnement de l'infirmière organisatrice de l'accueil qui assure cette évaluation. Vous le savez sans doute, des protocoles de traitement ont été établis et les antalgiques, même les antalgiques de pilier 3, avec la délégation de tâches à partir de

protocoles, peuvent être administrés dès l'accueil sans qu'il y ait passage par le médecin. Je ne vois pas pourquoi, alors que vous parliez d'oligo-analgésie, le PENTHROX prendrait plus de place que les autres. Aujourd'hui, la gestion de la douleur aux urgences, je suis d'accord avec vous, n'est pas satisfaisante et je ne vois pas pourquoi l'arrivée de ce nouveau produit révolutionnerait la prise en charge de la douleur. En tout cas, la prise en charge par l'infirmière organisatrice de l'accueil.

Ma dernière question est plus de nature écologique. Que faites-vous des flacons une fois qu'ils ont été utilisés ? Est-ce que ce sont les flacons recyclables ? Quel est son bilan carbone après son utilisation ?

M. SCHATTEMAN.- Je vais de nouveau commencer par la dernière question. Oui, les flacons sont recyclables. C'est la même chose pour l'inhalateur, il est recyclable. Au niveau de son effet sur l'environnement, le méthoxyflurane, je ne me souviens plus des données, le temps qu'il reste dans l'atmosphère est de 10 ou 15 fois moins longs que le MEOPA. Au niveau effet sur l'environnement, c'est nettement mieux que le MEOPA.

Cela n'a pas fait partie de notre dossier, mais ce sont des données que nous pouvons mettre à votre disposition.

Quand vous dites, Monsieur, que l'utilisation est de 1 % ou moins, vous avez tout à fait raison. Nous connaissons très bien les données. Il faut savoir aussi que nous n'avons pas l'indication pédiatrique. Il y a déjà une partie des patients qu'il faut exclure. Il y a une contre-indication, ce sont tous les traumatismes crâniens qu'il faut exclure. Il faut savoir aussi qu'une ASMR V, c'est aussi la raison pour laquelle on est ici aujourd'hui, ne nous facilite pas les choses pour mettre en évidence le PENTHROX et pour le mettre dans les protocoles. On y travaille.

On n'est pas une société de ■■■ personnes. Il y a ■■■ personnes pour le moment qui font toute la France. Ce n'est pas énorme en tant qu'investissement, on est très prudents et nous savons très bien que cela va prendre du temps. Je dois vous avouer que là le PENTHROX est utilisé, en général, ils sont très contents, surtout avec les arguments qu'on utilise, un gain de temps et surtout le fait que le produit peut être administré rapidement.

Vous avez dit que la morphine peut être donnée tout de suite. Vous savez mieux que moi qu'avant que le patient ne soit mis dans un box, avant que le matériel n'ait été pris, avant que la ligne IV soit mise, le temps passe. On a des données qui se trouvent dans le dossier. Les données cliniques démontrent très bien qu'il y a eu avantage avec PENTHROX. Les données sont très claires. Je suis d'accord avec vous qu'au niveau de son efficacité, il n'y a pas de différence entre la morphine, le PENTHROX et le MEOPA, selon le type des patients bien évidemment, mais en général, il n'y a pas de différence.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie. Nous vous remercions de votre présentation. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons revoir et délibérer en fonction des arguments que vous nous avez proposés. Merci Monsieur.

Monsieur Schatteman quitte la séance.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je veux juste rappeler qu'il y avait des réserves de méthode.

Je ne sais pas si vous vous souvenez. Chaque étude utilisait un critère différent, une population différente et un comparateur différent, et des fois, une association.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Francis.

M. le Pr BONNET.- Ceci dit, les antalgiques sont multiples. Je crois qu'il y a un intérêt à introduire ce produit dans la panoplie des analgésiques disponibles aux urgences. Par contre, la supériorité aussi bien en termes de délais d'action que de puissance d'effet n'est pas vraiment démontrée. Il le reconnaît d'ailleurs lui-même. Ce qui va faire la différence, ce sont plus des éléments d'organisation probablement dans les urgences X et Y, de disponibilité et d'habitude d'utilisation de tel ou tel produit que la nature même du produit. Par contre, c'est intéressant d'avoir quelque chose que l'on peut administrer simplement par inhalation, sans avoir besoin d'abord veineux, sans avoir besoin d'aller chercher des stupéfiants dans l'armoire sous clé. Il n'y a pas forcément de raison de changer d'avis, cela n'engage que moi, sur l'avis qui avait été émis par la CT. En même temps, je pense que c'est bien que cela soit introduit dans la sphère des urgences.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela peut se démontrer aussi dans des études d'organisation et de prise en charge. Il y a un ISP. On était favorable au maintien.

Une intervenante.- Il y avait une demande d'ISP, mais ça n'a pas été démontré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On était favorable au maintien. On vote maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 17 votants, 16 voix pour le maintien, une voix contre le maintien.