

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMts

15 mai 2018

Faisant suite à l'examen du 09/01/2018, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 23/01/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 15/05/2018.

CONCLUSIONS

IALUSET PLUS, crème et compresses imprégnées d'acide hyaluronique et de sulfadiazine argentique

Demandeur : Laboratoires GENEVRIER SA (France)

Fabricant : IBSA (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir : Traitement des brûlures du second degré superficiel et du second degré profond
Service Attendu / Rendu (SR) :	Insuffisant. Compte tenu du faible niveau de preuve des données disponibles ainsi que la situation du comparateur revendiqué FLAMMAZINE 1% crème, l'intérêt d'IALUSET PLUS crème et compresses imprégnées ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

Données analysées :	<p>Les demandes précédentes avaient notamment été argumentées à l'aide de 3 études cliniques portant sur un total de 255 patients, suivis jusqu'à 28 jours maximum. Ces études comportaient des limites méthodologiques, y compris des incertitudes sur la pertinence clinique des résultats observés.</p> <p>Aucune nouvelle étude clinique n'est retenue. Des données de matériovigilance sont fournies par le demandeur (la survenue d'un cas considéré comme grave a été rapportée).</p> <p>Des données de pharmacovigilance concernant la spécialité médicale FLAMMAZINE 1% crème (même concentration en sulfadiazine argentique) font état d'évènements indésirables graves (il s'agit notamment de cytopénies et d'atteintes rénales).</p>
---------------------	---

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

	ACL
IALUSET PLUS crème	3401079348692
IALUSET PLUS compresses stériles	3401079348753

01.2. CONDITIONNEMENT

IALUSET PLUS crème, tube de 100g

IALUSET PLUS compresses stériles, boîte de 10 (10cm x 10cm)

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :
Traitement des brûlures du second degré superficiel et du second degré profond.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

FLAMMAZINE 1% crème.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

IALUSET PLUS a été évalué pour la première fois par la Commission en 2003. Il a été inscrit sous nom de marque à la LPPR suite à l'arrêté du 21 novembre 2003 paru au JO le 4 décembre 2003.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

IALUSET PLUS crème contient 0,2% d'acide hyaluronique (sel sodique) et 1% de sulfadiazine argentique, non stérile.

Les compresses stériles IALUSET PLUS sont imprégnées de 4g de crème contenant 0,05% d'acide hyaluronique (sel sodique) et 1% de sulfadiazine argentique.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Recouvrement de plaies.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), les actes associés sont référencés ainsi :

16.05 ACTES THÉRAPEUTIQUES SUR LES BRÛLURES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS
Par pansement chirurgical, on entend : pansement réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale.
16.05.01 Pansement chirurgical initial de brûlure
16.05.02 Pansement chirurgical secondaire de brûlure

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans l'avis du 5 février 2003, la Commission s'était prononcée pour un service Rendu suffisant et une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à la sulfadiazine argentique seule, employée à la même concentration.

Dans l'avis du 2 décembre 2008, la Commission s'était prononcée pour un Service Rendu insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la LPPR, car les données disponibles ne permettaient pas d'établir l'intérêt clinique de l'association entre l'acide hyaluronique et la sulfadiazine argentique. La demande examinée en 2008 était argumentée à l'aide de 3 études cliniques comparatives randomisées, conçues pour démontrer la supériorité de la crème IALUSET PLUS comparée à une crème contenant 1 % de sulfadiazine argentique (non associée à l'acide hyaluronique). Ces études portaient sur un total de 255 patients, suivis jusqu'à 20 ou 28 jours maximum. Ces études avaient un faible niveau de preuve et ne permettaient pas de considérer les traitements comme équivalents. Il n'existait pas de données cliniques spécifiques concernant IALUSET PLUS compresse.

Dans son avis du 25 septembre 2012, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport FLAMMAZINE crème 1%, sur la base d'une nouvelle analyse d'une des études présentées en 2008. Cette étude¹, réalisée en double insu chez 111 patients suivis 28 jours, bénéficiait d'une analyse complémentaire non publiée, montrant une réduction statistiquement significative de la durée d'obtention de la cicatrisation complète. La Commission avait émis des réserves sur la pertinence clinique de la réduction constatée du délai d'obtention de la cicatrisation complète (environ 2 jours).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur a identifié une nouvelle étude publiée en 2015, portant sur la crème IALUSET PLUS utilisée dans les radiodermites consécutives à la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein². L'étude n'est pas retenue compte tenu des spécificités de cette indication.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les études cliniques spécifiques examinées en 2008 ne rapportaient pas d'évènements indésirables attribués au traitement. Un cas de mauvaise évaluation de l'état initial de la plaie (conduisant à la formation d'une croûte blanchâtre), un cas d'infection par *s. aureus* et un

¹ Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns : a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs silver sulfadiazine alone. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1235-40

² Elmashad NM, Hussen FZ, Eltawy RA. Efficacy of Topical Hyaluronic acid during adjuvant Breast Cancer Radiotherapy for radiation dermatitis prophylaxis. *Life Science Journal* 2015;12(6):42-53

cas de réaction de type frissons, fièvre et céphalées (relation avec le traitement jugée possible) avaient notamment été relevés pour des patients recevant IALUSET PLUS (cas résolus).

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 22 événements survenus entre 2012 et 2016 spécifiques à IALUSET PLUS, dont 21 classés non graves et 1 cas classé grave.

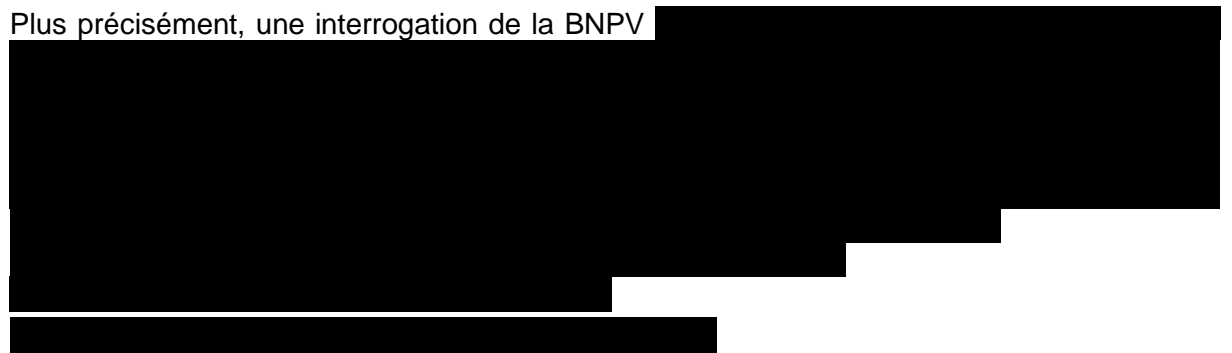
Evènement grave : apparition de lésions bulleuses avec impétigo chez un patient traité pour des plaies infectées, avec exposition au soleil signalée pendant le traitement ; résolution en 4 jours avec hospitalisation.

Evènements non graves :


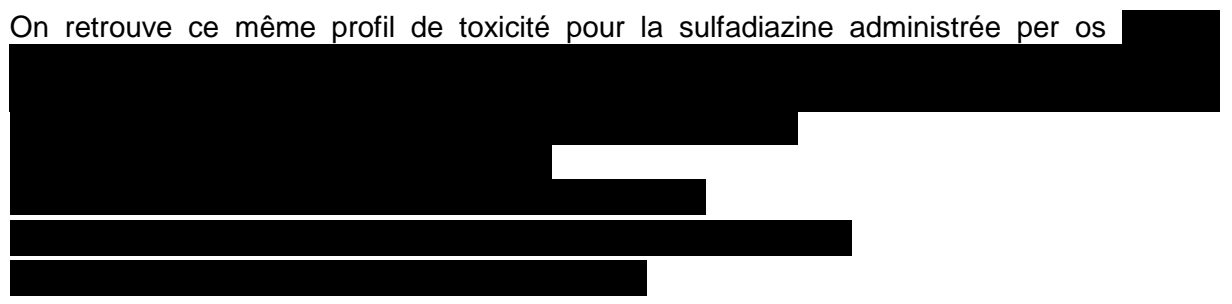
- 9 colorations cutanées ;
- 6 réactions allergiques ;
- 1 œdème ;
- 1 eczéma ;
- 1 sensibilisation ;
- 1 photosensibilité ;
- 1 brûlure ;
- 1 hyperpilosité.

Par ailleurs, des données de pharmacovigilance concernant la spécialité médicale FLAMMAZINE 1% crème (même concentration en sulfadiazine argentine, SDA) ont été examinées par l'ANSM les 8 juin et 15 novembre 2017³. Les événements rapportés étaient graves (notamment cytopénies et atteintes rénales), avec un profil toxicologique évocateur dans certaines situations d'un passage systémique important de la sulfadiazine.

Plus précisément, une interrogation de la BNPV



On retrouve ce même profil de toxicité pour la sulfadiazine administrée per os



³ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d76488f919844ffdc611c973b105a8db.pdf

Les effets cutanés sont dominés par les eczémas et les réactions eczématiformes [REDACTED]

Les effets hématologiques comportent :

La littérature rapporte de nombreux cas de toxicité hématologique.

Les données de pharmacovigilance avaient justifié en 2015 l'inscription de FLAMMAZINE sur la liste I, c'est-à-dire sur prescription obligatoire (arrêté du 22/07/2015).

Des modifications supplémentaires des conditions de prescription, incluant des restrictions d'indications (limitation aux brûlures à partir du second degré) et une contre-indication chez le jeune enfant (moins de 2 ans) sont également à l'étude⁴.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les données relatives au rapport effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation sont complétées par des données de matériovigilance et de pharmacovigilance.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des brûlures du second degré, superficielles non infectées, est fonction de l'étendue.

D'après la deuxième Conférence de Consensus de l'European Tissue Repair Society⁵ :

- « Les brûlures du 2^{ème} degré superficiel (2a) de faible étendue (moins de 10 % de la surface corporelle chez l'adulte et moins de 5-8 % chez l'enfant) guérissent le plus souvent spontanément et sauf cas particulier peuvent être traitées en ambulatoire. La stratégie de traitement commence par le débridement et excision des phlyctènes, et se poursuit par le recouvrement de la plaie avec un pansement [...]
- Les brûlures du 2^{ème} degré superficiel (2a) étendu relèvent d'un traitement en milieu hospitalier. »

⁴ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8784eb090fde9f6739a14c9fbf93cfc6.pdf

⁵ ETRS, Fribourg, 1997 <http://www.etrts.org/> (accédé le 4 septembre 2012).

La Société Française d'Etude et de Traitement de la Brûlure (SFETB)⁶ a élaboré en 2006 les recommandations suivantes :

- « TOUTE BRÛLURE DU 2^{EME} OU DU 3^{EME} DEGRÉ DOIT ETRE MÉDICALEMENT SURVEILLÉE
- TOUTE BRÛLURE QUI, APRES 10 JOURS D'EVOLUTION, N'EST PAS CICATRISÉE DOIT ETRE ÉVALUÉE PAR UN BRÛLOLOGUE

Les produits utilisables :

- Brûlure du 1^{er} degré (rougeur cutanée sans phlyctène) : produits catégorie A (pommade ou crème non antiseptique).
- Brûlure du 2^{ème} degré (présence de phlyctènes)
 - * Brûlures superficielles et, à priori, propres :
 - catégorie C (interface) ;
 - catégorie B (membranes sans antibactérien avec surveillance étroite) ;
 - catégorie D (pommades ou pansements avec antibactériens) : si doute sur l'hygiène, zones très algiques (faces palmaires des mains ou plantaires des pieds), ou si brûlures étendues ;
 - JAMAIS de produit de catégorie A (risques d'infection).
 - * Brûlures profondes ou brûlures superficielles à priori contaminées ou, de fait, infectées :
 - catégorie D TOUJOURS (après prélèvement bactérien si infection).
- Les brûlures du 3^{ème} degré justifient toujours d'un avis spécialisé pour traitement chirurgical. »

Dans la classification des catégories de produits proposée par la SFETB, IALUSET PLUS est assimilé aux spécialités avec Autorisation de Mise sur le Marché⁷ contenant 1 % de sulfadiazine argentique (catégorie D). La Commission de la Transparence a réévalué comme suit le service rendu d'une de ces spécialités⁸ :

« [Indication :] Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures.

Les plaies ou brûlures superficielles et peu étendues ne sont pas graves et évoluent en général spontanément vers la guérison. Les brûlures graves et étendues sont responsables de perturbations locales avec perte des fonctions de la peau et systémiques multiples. Elles nécessitent une prise en charge hospitalière.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité

efficacité/sécurité dans cette indication est moyen. Cette spécialité est un médicament d'appoint. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par FLAMMAZINE, crème, reste faible dans cette indication »

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place d'IALUSET PLUS crème et compresses imprégnées dans la stratégie thérapeutique de traitement des brûlures du second degré.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission prend en compte des travaux de pharmacovigilance en cours à l'ANSM concernant le comparateur FLAMMAZINE 1% crème.

Elle prend également en compte l'inscription de la spécialité FLAMMAZINE 1% crème sur Liste I (arrêté du 22/07/2015), excluant sa prescription médicale facultative.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données disponibles ainsi que la situation du comparateur FLAMMAZINE 1% crème, l'intérêt d'IALUSET PLUS crème et compresses imprégnées ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

⁶ Brûlures, vol.VI, n°4, p. 215-217, mars 2006, Ed. Carr. Méd. Document disponible sur : <http://www.sfetb.org>

⁷ Exemples de spécialités avec autorisation de mise sur le marché (AMM) : FLAMMAZINE, SICAZINE, crèmes contenant 1% de sulfadiazine argentique

⁸ FLAMMAZINE crème, avis de la Commission de la Transparence, 3 octobre 2012. <http://www.has-sante.fr>

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'évolution des brûlures dépend de leur profondeur⁹ :

	Niveau d'atteinte	Aspect clinique	Evolution
1 ^{er} degré	<ul style="list-style-type: none"> atteinte superficielle épidermique 	<ul style="list-style-type: none"> lésion érythémateuse douloureuse 	<ul style="list-style-type: none"> guérison sans cicatrice en 4 à 5 jours après desquamation
2 ^{ème} degré superficiel (2a)	<ul style="list-style-type: none"> atteinte totale de l'épiderme écrêtement de la membrane basale atteinte du derme papillaire 	<ul style="list-style-type: none"> phlyctènes à parois épaisses suintantes, fond rose /rouge douleurs intenses. saignement à la scarification 	<ul style="list-style-type: none"> guérison sans cicatrice en 10 à 14 jours dyschromies possibles
2 ^{ème} degré profond (2b)	<ul style="list-style-type: none"> destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux destruction de la membrane basale plus ou moins complète atteinte du derme réticulaire 	<ul style="list-style-type: none"> phlyctènes inconstantes à fond rouge brun, quelques zones blanchâtres anesthésie partielle phanères adhérents 	<ul style="list-style-type: none"> en l'absence d'infection, guérison lente en 21 à 35 jours avec cicatrices majeures s'approfondit en cas d'infection
3 ^{ème} degré	<ul style="list-style-type: none"> destruction de la totalité de l'épiderme destruction complète de la membrane basale atteinte profonde du derme et parfois de l'hypoderme 	<ul style="list-style-type: none"> couleurs variables : du blanc au brun, parfois noire carbonnée lésion sèche, carbonnée aspect de cuir avec vaisseaux apparents sous la nécrose absence de blanchiment à la vitro-pression pas de saignement à la scarification anesthésie à la piqure phanères non adhérents 	<ul style="list-style-type: none"> traitement chirurgical obligatoire

Les brûlures du 2^{ème} nécessitent une prise en charge spécialisée :

- lorsque leur étendue dépasse 10 % de la surface corporelle chez l'adulte et 5 à 8 % chez l'enfant,
- lorsqu'il existe une atteinte profonde (diagnostic de 2^{ème} degré profond pendant la première semaine d'évolution de la plaie), compte tenu du risque cicatriciel (fonction de l'étendue et de la localisation de la plaie).

Les brûlures du 2^{ème} degré de faible étendue ne mettent pas en jeu le pronostic vital. La guérison est spontanée en 10 à 14 jours dans le stade 2a (superficiel) et en 21 à 35 jours dans le stade 2b (profond). L'évolution du stade 2b aboutit à la formation d'une cicatrice et la gravité est majorée en cas d'infection. Une prise en charge spécialisée peut être nécessaire. Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'évolution doivent faire l'objet d'un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les enquêtes *Santé et Protection sociale (SPS)*¹⁰, réalisées en population générale sur les accidents de la vie courante (en 2000 et 2002), fournissent des données sur les brûlures. L'enquête réalisée en 2000 indique un taux d'incidence annuel de 18 accidents de la vie

⁹ Détermination de la profondeur d'une brûlure, juin 2006. <http://www.sfetb.org>

¹⁰ Enquête réalisée par l'Institut de recherche et information en économie de la santé, <http://www.irdes.fr>

courante pour 100 personnes, dont 5,1 % de brûlures¹¹. Les données 2002 sont du même ordre, avec un taux d'incidence trimestriel de 5,8 accidents pour 100 personnes, soit un taux annuel d'environ 18 accidents pour 100 personnes, et un pourcentage de brûlures de 4,9 %¹². L'application de ces taux à la population française permet d'estimer le nombre annuel d'accidents de la vie courante à plus de 11 millions et le nombre annuel de brûlures à environ 560 000.

Ces données ne prennent pas en compte les brûlures provenant d'un accident de la circulation ou d'un accident du travail, ni celles provoquées lors d'une tentative de suicide. Aucune donnée épidémiologique permettant d'apprécier la proportion des brûlures du second degré superficiel et plus n'a été retrouvée.

Dans les centres de grands brûlés, les accidents de la vie courante représenteraient plus de 70 % des cas, les accidents du travail 18 % et les tentatives de suicide 5,6 %, alors que les victimes d'accidents de la circulation seraient peu nombreux¹³.

En faisant l'hypothèse que 70 % de l'ensemble des brûlures (tout type de prise en charge et toutes gravités confondues) sont consécutives à un accident de la vie courante, environ 800 000 brûlures par an surviendraient en France.

04.2.3. IMPACT

IALUSET PLUS s'adresse à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique d'IALUSET PLUS crème et compresses imprégnées ne pouvant être établi, leur intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'IALUSET PLUS est insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹¹ Garry F. Les accidents de la vie courante en 2000. Point stat n°39/avril 2003. Document disponible à l'adresse : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_Stat_n_39.pdf

¹² Garry F. Les accidents de la vie courante en 2002. Point stat n°41/avril 2005. Document disponible à l'adresse : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_Stat_n_41.pdf

¹³ Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. Epidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. Pathol Biol 2002 ; 50 : 65-73.