

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 septembre 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 1^{er} juillet 2015
a fait l'objet d'une audition le 23 septembre 2015*

NEXOBRID 2 g, poudre et gel pour gel

1 flacon verre contenant 2 g de poudre et 1 flacon verre contenant 20 g de gel
(CIP : 34009 587 006 5 1)

NEXOBRID 5 g, poudre et gel pour gel

1 flacon verre contenant 5 g de poudre et 1 flacon verre contenant 50 g de gel
(CIP : 34009 587 007 1 2)

Laboratoire MEDIPHA SANTE SAS

DCI	Concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne
Code ATC (2015)	D03BA03 (enzymes protéolytiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« NEXOBRID est indiqué pour le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 18/12/2012 (procédure centralisée) Engagements dans le cadre de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Etude MW2010-03-02 évaluant l'efficacité de NEXOBRID par rapport à son excipient et la prise en charge habituelle dans le traitement de parage des patients atteints de brûlures- Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (dates de désignation : 30/07/2002 et 20/12/2012) Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2015 D Médicaments dermatologiques D03 Préparations pour le traitement des plaies et ulcères D03B Enzymes D03BA Enzymes protéolytiques D03BA03 bromélaïne
--------------------	--

02 CONTEXTE

NEXOBRID est un concentré d'enzymes protéolytiques à base de bromélaïne utilisé comme agent de débridement dans le traitement local des escarres liées aux brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré.

Le présent avis concerne une demande d'inscription des spécialités NEXOBRID sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Il convient de noter que huit états membres, dont la France, étaient en désaccord avec l'opinion favorable du CHMP en vue de l'AMM de NEXOBRID.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NEXOBRID est indiqué pour le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré. »

04 POSOLOGIE

Cf.RCP pour l'ensemble des informations relatives à la posologie et au mode d'administration.

« NEXOBRID doit être appliqué uniquement par un professionnel de la santé qualifié, dans un centre spécialisé dans le soin des brûlures. »

Posologie

2 g de poudre NEXOBRID dans 20 g de gel sont appliqués sur une zone brûlée de 100 cm².

NEXOBRID ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la surface corporelle totale (SCT) (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

NEXOBRID doit rester en contact avec la brûlure pendant une durée de 4 heures. Les informations sur l'utilisation de NEXOBRID sur des zones où les escarres persistent après la première application sont très limitées.

Une deuxième administration n'est pas recommandée. [...]

Mode d'administration

Voie cutanée.

Avant utilisation, la poudre doit être mélangée au gel pour donner un gel uniforme.

NEXOBRID doit être appliqué sur une plaie humide, sans kératine (phlyctènes retirées) et propre.

Avant l'application de NEXOBRID, les médicaments topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la polyvidone iodée) appliqués sur le site de la plaie doivent être retirés et la plaie doit être nettoyée.

Préparation du patient et de la zone de la plaie

La surface totale de plaie traitée avec NEXOBRID ne peut pas dépasser 15 % de la surface corporelle totale (SCT) (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

- Une prise en charge en prévention de la douleur doit être mise en place au moins 15 minutes avant l'application de NEXOBRID, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être soigneusement nettoyée et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie ; autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec NEXOBRID, ce qui bloquerait l'action de NEXOBRID.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer NEXOBRID. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient altérer l'activité de NEXOBRID et diminuer son efficacité.
- La zone où se situe l'escarre à retirer doit être entourée par une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter pour éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec NEXOBRID.
- Pour prévenir une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec NEXOBRID, toute zone à risque doit être protégée par une couche de pommade grasse stérile.
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

Application de NEXOBRID

- Dans les 15 minutes qui suivent sa préparation, NEXOBRID doit être appliqué localement sur la plaie humidifiée, sur une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres.
- La plaie doit alors être recouverte par un film occlusif stérile qui adhère à la couche isolante de pommade stérile appliquée selon l'instruction ci-dessus (voir Préparation du patient et de la zone de la plaie). Tout le pansement occlusif doit être imprégné de gel NEXOBRID, et il faut faire particulièrement attention à ne pas laisser d'air sous ce pansement. Une petite pression sur le pansement occlusif, au niveau de la zone de contact avec la couche isolante de paraffine permettra une bonne adhésion entre le film occlusif et l'isolant, ainsi que le maintien de NEXOBRID sur la zone de traitement.

- La plaie pansée doit être recouverte par un pansement souple épais et doux, maintenu avec un bandage.
- Le pansement doit rester en place pendant 4 heures.

Retrait de NEXOBRID

- Des analgésiques appropriés doivent être administrés en prévention.
- Après 4 heures de traitement par NEXOBRID, le pansement occlusif doit être retiré selon les techniques d'asepsie.
- La couche isolante de paraffine doit être retirée à l'aide d'un instrument stérile à bords ronds (par ex, un abaisse-langue).
- L'escarre dissoute doit être retirée de la plaie en utilisant un instrument stérile à bords ronds.
- La plaie doit tout d'abord être essuyée soigneusement avec une grande gaze ou compresse stérile sèche, puis avec une gaze ou compresse stérile qui a été imprégnée de solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La zone traitée doit être frictionnée jusqu'à voir apparaître une surface rosâtre avec des points hémorragiques ou un tissu blanchâtre. La friction ne retirera pas l'escarre non dissoute qui adhère encore.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures supplémentaires.

Soins de la brûlure après le débridement

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NEXOBRID. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après un débridement par NEXOBRID.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Les brûlures thermiques sont des lésions des tissus de l'organisme touchant le plus souvent la peau, consécutives à un traumatisme local mais pouvant avoir des répercussions générales. Elles sont habituellement classées en fonction de la profondeur de l'atteinte : le premier degré correspond à une atteinte des couches superficielles de l'épiderme, le deuxième degré à une atteinte partielle du derme et le troisième degré a une atteinte de l'hypoderme. Les facteurs de gravité de l'atteinte sont : la profondeur, l'étendue et la localisation de la brûlure ainsi que l'âge du patient. En France, plus de 300 000 brûlures surviennent chaque année dont environ 3 000 cas graves, nécessitant une hospitalisation.

¹ European Burns Association. European Practice Guidelines For Burn Care. Minimum level of Burn Care Provision in Europe. 2013 Second Edition Vienna / Austria. Disponible en ligne : <http://euroburn.org/wp-content/uploads/Documents/Guidelines/EBA - Guidelines - 2013 Vienna Edition.pdf>

² American Burn Association. Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes. Disponible en ligne: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschooll/departments/surgery/divisions/GITES/burn/Documents/American%20Burn%20Association%20White%20Paper.pdf>

L'objectif de la prise en charge des brûlures est de limiter l'atteinte et d'assurer le maintien des fonctions vitales au cours de la période d'urgence, puis d'obtenir la ré-épithélialisation de la peau blessée ou détruite soit en favorisant une cicatrisation spontanée, soit par élimination (ou parage) du tissu nécrosé puis éventuellement greffe de peau, selon la gravité de l'atteinte. Le parage peut être réalisé en utilisant des techniques chirurgicales (excision tangentielle, dermabrasion, hydrochirurgie) ou non chirurgicales (décomposition autolytique grâce à des soins topiques et raclage mécanique) selon les situations.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament n'est disponible en France dans le traitement des escarres liées aux brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré.

06.2 Autres technologies de santé

Actuellement, l'élimination (ou parage) des escarres liées aux brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré peut être réalisée en utilisant des techniques chirurgicales (excision tangentielle, dermabrasion, hydrochirurgie) ou non chirurgicales (décomposition autolytique grâce à des soins topiques et raclage mécanique) selon les situations.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, NEXOBRID est pris en charge en Allemagne et au Danemark.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de NEXOBRID (concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne) dans le parage des escarres liées aux brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré repose principalement sur deux études contrôlées, randomisées :

- une étude de phase II (MW 2002-04-01), ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NEXOBRID par rapport à son excipient et à la prise en charge habituelle (chirurgicale ou non) chez 140 patients ;
- une étude de phase III (MW 2004-11-02), ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NEXOBRID par rapport à la prise en charge habituelle chez 156 patients.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude MW 2002-04-01

Objectifs :

Les objectifs de cette étude ont été d'explorer si NEXOBRID altérerait la cicatrisation des plaies par rapport à la prise en charge habituelle (parage chirurgical ou non chirurgical) en évaluant le temps jusqu'à fermeture complète de la plaie (non-infériorité) et si le gel excipient avait un effet délétère sur la cicatrisation de la plaie.

Méthode :

La méthodologie de l'étude MW 2002-04-01 est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude MW 2002-04-01

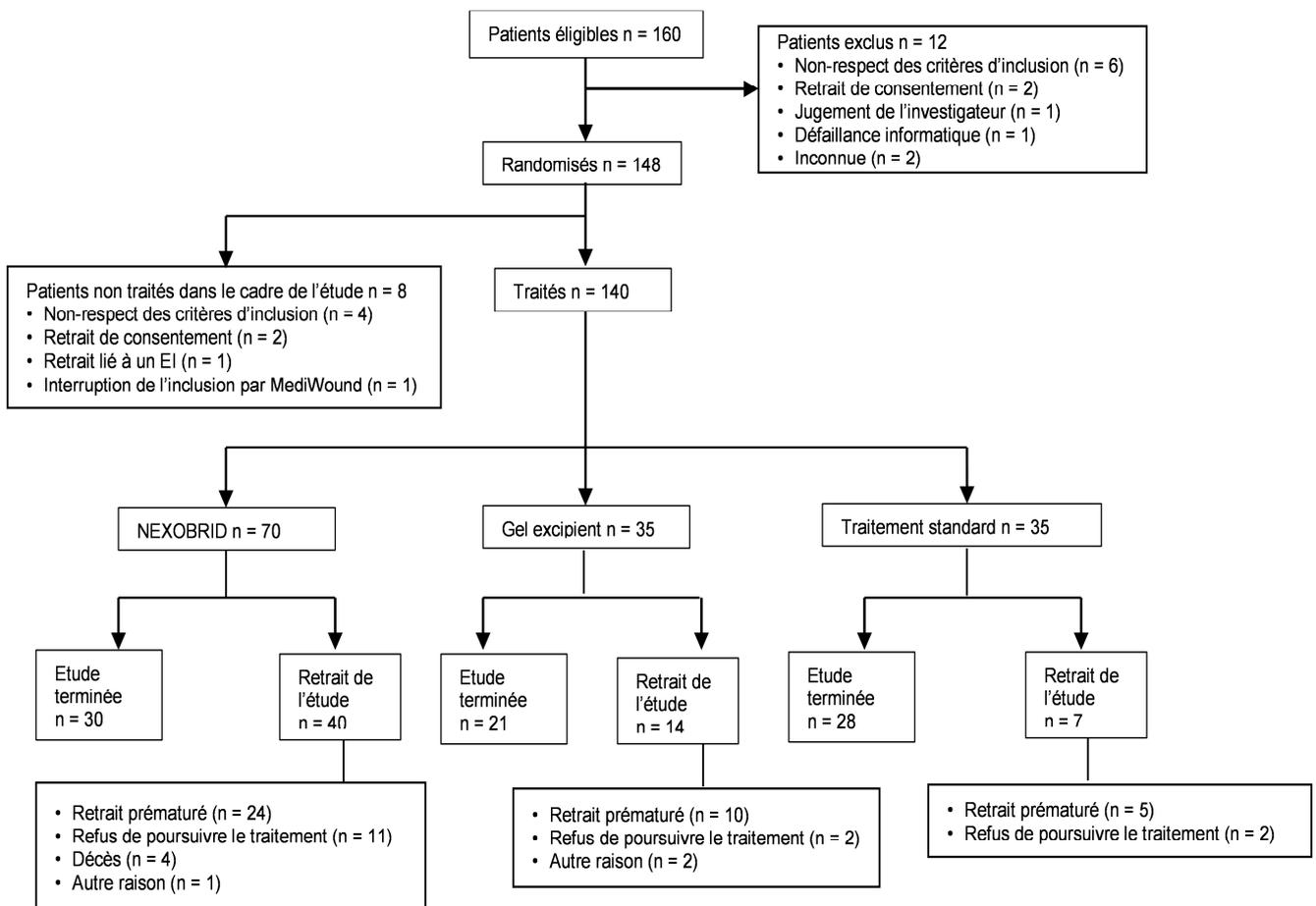
Type d'étude	Etude de non infériorité contrôlée, randomisée, en simple aveugle (évaluateur masqué)
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none">• 18 centres dans 8 pays dont 2 en France• Juin 2011 à novembre 2011
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Principaux critères d'inclusion :<ul style="list-style-type: none">- Âge compris entre 18 et 70 ans- Brûlures du 2^{ème} et/ou du 3^{ème} degré, affectant 2 à 15 % de la surface corporelle totale (SCT) par plaie traitée, et au maximum 30 % de la SCT pour la totalité des brûlures.• Principaux critères de non inclusion :<ul style="list-style-type: none">- Autre traumatisme cutané- Précédentes brûlures au même site de traitement- Diabète mal contrôlé, maladies hématologiques, cardio-vasculaires, hépatiques ou néoplasiques et autres affections engageant immédiatement le pronostic vital- Administration chronique de stéroïdes- Brûlures fortement contaminées.
Groupes de traitements	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none">• NEXOBRID : après nettoyage de la plaie, une préparation extemporanée de NEXOBRID a été appliquée localement sur une épaisseur de 1,5 à 3 mm pendant quatre heures sous pansement occlusif, ou• Gel excipient : selon les mêmes modalités que NEXOBRID, ou• Prise en charge habituelle (ou « traitement standard ») : comprenant les techniques chirurgicales et non chirurgicales. <p>Après le parage, la prise en charge des plaies a été laissée à l'appréciation de l'investigateur.</p> <p>La plaie présentant la surface continue la plus importante de brûlure a été sélectionnée comme plaie cible à traiter. Seules les plaies cibles ont pu être traitées par NEXOBRID ; les autres plaies d'un même patient ont été traitées par « traitement standard ».</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon la surface des brûlures exprimée en % de la SCT :</p> <ul style="list-style-type: none">- Groupe A : $\geq 2\%$ à $\leq 6\%$ de la SCT- Groupe B : $> 6\%$ à $\leq 10\%$ de la SCT- Groupe C : $> 10\%$ à $\leq 15\%$ de la SCT.

Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> • Délai jusqu'à fermeture complète de la plaie après le parage (cicatrisation spontanée ou prise de greffe)
Nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujet nécessaire n'a pas été détaillé dans les documents fournis par le laboratoire.
Plan d'analyse statistique	<p>Une analyse exploratoire de non-infériorité a été réalisée pour le critère de jugement principal. L'analyse a été réalisée sur la population des cas complets (CC), incluant uniquement les patients randomisés et traités ayant obtenu une fermeture complète de la plaie et sur la population CC per protocole (CCPP), incluant les patients de la population CC pour lesquels aucune violation majeure du protocole n'a été observée.</p> <p>NEXOBRID était considéré comme non-inférieur au « traitement standard » ou au gel excipient si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieur à -25 %.</p>

Résultats :

Au total, 148 patients ont été randomisés et 140 patients ont été traités : 70 dans le groupe NEXOBRID, 35 dans le groupe « gel excipient » et 35 dans le groupe « traitement standard ». Lors de la randomisation, l'âge médian des patients était de 33 ans [18 à 69 ans]. La majorité des blessures étaient de faible surface (2 à 6 % SCT) : 58 % dans le groupe NEXOBRID, 54 % dans le groupe « gel excipient » et 57 % dans le groupe « traitement standard ». La part moyenne de SCT des brûlures était d'environ 6 % dans les trois groupes. La proportion de patients ayant des brûlures du 2^{ème} degré mixte et/ou du 3^{ème} degré était supérieure dans les groupes NEXOBRID et « gel excipient » (67 % et 73 %) par rapport à celle du groupe « traitement standard » (40 %).

Figure 2. Patients de l'étude MW 2002-04-01



Près de la moitié des patients randomisés sont sortis prématurément de l'étude (47 %, 69/148). Les résultats d'efficacité fondés sur l'analyse dans les populations CC et CCPP sont présentés dans le tableau 2. Il n'y a pas de différence entre les groupes pour le délai jusqu'à fermeture complète de la plaie.

Tableau 2. Etude MW 2002-04-01 : Délai jusqu'à fermeture complète de la plaie

		NEXOBRID	Gel excipient	Traitement standard
Population CC				
Délai jusqu'à fermeture complète de la plaie (jours)	N (plaies)	57	27	33
	Moyenne ± ET	34,7 ± 17,8	37,0 ± 22,6	32,4 ± 21,4
	Médiane	32,0	31,0	29,0
	[Min-Max]	[9-90]	[14-106]	[9-114]
	p	Entre les groupes : 0,675 NEXOBRID vs gel excipient : 0,604 NEXOBRID vs traitement standard : 0,595		
	IC à 95 %	[29,9-39,4]	[28,1-46,0]	[24,9-40,0]
	Limite inférieure (bilatérale)		-5,4*	-9,5**
Population CC per protocole				
Délai jusqu'à fermeture complète de la plaie (jours)	N (plaies)	52	26	31
	Moyenne ± ET	34,8 ± 18,6	37,6 ± 22,9	31,7 ± 21,1
	Médiane	30,0	32,0	29,0
	[Min-Max]	[9-90]	[14-106]	[9-114]
	p	Entre les groupes : 0,556 NEXOBRID vs gel excipient : 0,565 NEXOBRID vs traitement standard : 0,490		
	IC à 95 %	[29,6-40,0]	[28,3-46,8]	[24,0-39,5]
	Limite inférieure (bilatérale)		-5,3*	-10,8**

* Limite inférieure de l'IC à 95 % unilatéral de la différence moyenne entre l'excipient et NEXOBRID.

** Limite inférieure de l'IC à 95 % unilatéral de la différence moyenne entre les traitements standards et NEXOBRID.

8.1.2 Etude MW 2004-11-02³

Objectif :

Cette étude avait pour objectif de d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NEXOBRID pour le parage enzymatique chez des patients hospitalisés ayant des brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré affectant 5 à 30 % de la SCT, par rapport à la prise en charge habituelle (parage chirurgical ou non chirurgical).

Méthode :

La méthodologie de l'étude MW 2004-11-02 est décrite dans le tableau 3.

³ Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. Burns J Int Soc Burn Inj. Mai 2014;40(3):466-74.

Tableau 3. Méthodologie de l'étude MW 2004-11-02

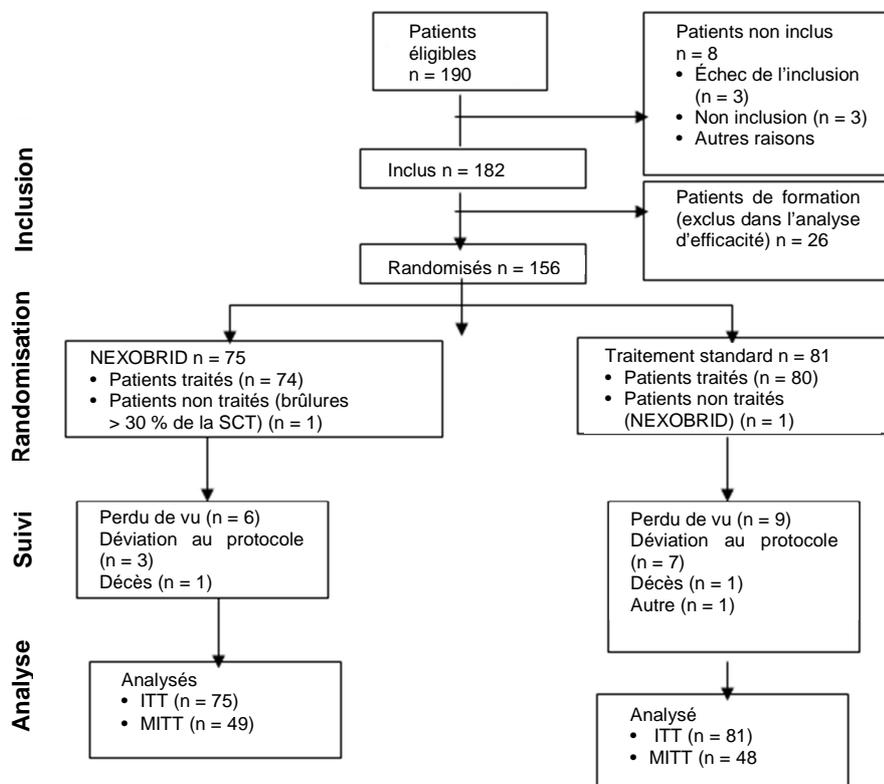
Type d'étude	Etude contrôlée, randomisée, ouverte
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> • 32 centres dans 14 pays dont 3 en France • Février 2006 à janvier 2010
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Âge compris entre 4 et 55 ans - Brûlures thermiques provoquées par le feu ou une flamme, un ébouillement ou un contact - Brûlures du 2^{ème} et/ou du 3^{ème} degré affectant $\geq 5\%$ et $\leq 30\%$ de la SCT dont au moins une $\geq 2\%$ de la SCT et pouvant toutes recevoir le traitement à l'étude - Au moins 50 % de la surface des brûlures destinée à bénéficier d'un parage chirurgical, d'après l'évaluation effectuée lors de l'admission. • Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Autre traumatisme cutané sévère ou précédentes brûlures au niveau des sites de traitement - Brûlures du visage 2^{ème} et/ou du 3^{ème} degré $> 0,5\%$ de la SCT - Plaies recouvertes d'une escarre fortement saturée en iode ou d'une pseudo-escarre - Utilisation de pansements à base de sulfadiazine argentique et de nitrate de cérium ou de nitrate d'argent avant l'inclusion - Diabète mal contrôlé (HbA1c $> 9\%$), maladie cardio-pulmonaire, maladie circulatoire périphérique.
Groupes de traitements	<p>Le premier patient dans chaque site a été désigné comme un patient du groupe NEXOBRID dans le cadre du protocole de formation. Les patients suivants ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NEXOBRID : à raison de 2 g de poudre pour 100 cm² de peau sur une épaisseur de 1,5 à 3 mm recouverte d'un pansement occlusif pendant quatre heures, suivi de l'application d'un pansement imbibé de solution antibactérienne pendant deux heures. En cas de parage partiel, une deuxième application pouvait être réalisée dans les 48 heures. • Prise en charge habituelle (ou « traitement standard ») : comprenant les techniques chirurgicales et/ou non chirurgicales, en fonction des caractéristiques de la plaie et de la pratique clinique de chaque centre. <p>Après le parage, la prise en charge des plaies a été laissée à l'appréciation de l'investigateur.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur la base de la surface des brûlures exprimée en % de la surface corporelle totale (SCT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - brûlures couvrant $\geq 5\%$, $\leq 15\%$ de la SCT - brûlures couvrant $> 15\%$, $\leq 30\%$ de la SCT.
Critères de jugement principaux	<p>Deux co-critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de plaies par brûlure du 2^{ème} degré excisées (excision tangentielle / mineure / hydrochirurgie) ou dermabrasées au cours de la première chirurgie, définie comme : <ul style="list-style-type: none"> - la procédure d'élimination initiale de l'escarre (parage) dans le groupe bénéficiant d'une prise en charge habituelle de type chirurgicale - le premier parage chirurgical effectué après le retrait initial de l'escarre (parage), dans les groupes NEXOBRID ou prise en charge habituelle non chirurgicale • % de plaies par brûlure du 2^{ème} degré traitées par autogreffe
Critères de jugement secondaire	<p>Les principaux critères secondaires de jugement ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de plaies par excisées ou dermabrasées au cours de la première chirurgie (pour l'ensemble des plaies) • Délai jusqu'à la fermeture complète de la plaie
Nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 68 par groupe afin de montrer une différence de 22 % entre les deux bras de traitement en termes d'excision chirurgicale ou de dermabrasion lors de la première chirurgie avec une puissance de 80 % (seuil bilatéral de significativité de 5 %) - à 105 sujets par groupe afin de montrer une différence de 11 % entre les deux bras de traitement en termes d'autogreffes avec une puissance d'au moins 80 % (seuil bilatéral de significativité de 5 %) et en supposant une moyenne de 2 plaies par sujets.

Plan d'analyse statistique	<p>L'analyse des critères principaux d'efficacité a été effectuée par plaie, sur la population incluant les patients randomisés dont au moins une plaie était entièrement une brûlure du deuxième degré (population MITT).</p> <p>Pour les critères de jugement secondaire présentés, l'analyse principale a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) ou sur la population des cas complets (CC), incluant les patients randomisés ayant obtenu une fermeture de la plaie.</p> <p>Des analyses <i>post hoc</i> et/ou en sous-groupes ont également été réalisées et ne seront pas détaillées dans le présent avis.</p>
-----------------------------------	--

Résultats :

Au total, 182 patients ont été inclus et 156 patients randomisés : 75 dans le groupe NEXOBRID et 81 dans le groupe « traitement standard ». A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans [12 à 55 ans] et 80 % des patients étaient des adultes. La majorité des patients (> 90 %) n'avait pas de blessures ou de complications associées. Lors de la randomisation, la SCT moyenne des brûlures était de 11 % dans les deux groupes. La proportion de plaies ayant un composant de brûlure du 3^{ème} degré était supérieure dans le groupe « traitement standard » (46 % versus 34 % dans le groupe NEXOBRID).

Figure 2. Patients de l'étude MW 2004-11-02



Environ 10 % des patients randomisés ont été perdu de vue. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Etude MW 2004-11-02 : Résultats des analyses principales réalisées pour les principaux critères d'efficacité

			NEXOBRID		Traitement standard		
Population MITT			N = 49 (106 plaies)	%	N = 48 (88 plaies)	%	p
Critères principaux	Excision ou dermabrasion (plaies du 2 ^{ème} degré)	Oui	16	15,1	55	62,5	<0,0001
		Non	90	84,9	33	37,5	
	Autogreffe	Oui	19	17,9	30	34,1	0,0099
		Non	87	82,1	58	65,9	
Population ITT			N = 75 (163 plaies)	%	N = 81 (170 plaies)	%	p
Critère secondaire	Excision ou dermabrasion (toutes plaies)	Oui	40	24,5	119	70,0	<0,0001
		Non	123	75,5	51	30,0	
Population CC			N = 70		N = 78		p
Critère secondaire	Délai jusqu'à fermeture complète de toutes les plaies (jours)	Moyenne ± ET	36,2 ± 18,5		28,8 ± 15,6		0,0185
		Médiane	32,5		23,0		
		[Min-Max]	[8,0-98,0]		[6,0-74,0]		

Chez les patients ayant au moins une plaie constituée entièrement d'une brûlure du 2^{ème} degré (population MITT), la proportion de plaies excisées ou dermabrasées ainsi que la proportion de plaies autogreffées (co-critères principaux) a été plus faible dans le groupe NEXOBRID avec 15 % (16/106) de plaies excisées ou dermabrasées versus 63 % (55/88) dans le groupe « traitement standard » ($p < 0,0001$) et 18 % (19/106) plaies autogreffées versus 34 % (30/88) dans le groupe « traitement standard » ($p = 0,0099$). Pour l'ensemble des patients inclus (population ITT), la proportion de plaies excisées ou dermabrasées a également été plus faible dans le groupe NEXOBRID (25 % (40/163) versus 70 % (119/170) ; $p < 0,0001$). Le délai jusqu'à fermeture complète de la dernière plaie observé dans la population CC a été plus long dans le groupe NEXOBRID (36,2 jours) que dans le groupe « traitement standard » (28,8 jours, $p = 0,0185$).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours du développement clinique, 208 patients ont été exposés à NEXOBRID et 44 au gel excipient uniquement. La fréquence des événements indésirables (EI) a été supérieure chez les patients traités par NEXOBRID par rapport aux patients traités par la prise en charge habituelle (parage chirurgical ou non chirurgical).

Les principaux EI survenus plus fréquemment chez les patients traités avec NEXOBRID par rapport à la prise en charge habituelle, ont été : douleur locale, fièvre, hyperthermie et infection locale. Il est à noter que des mesures visant à prévenir ces effets ont été progressivement mises en place au cours du développement clinique et sont intégrées au RCP de NEXOBRID (cf. paragraphe 8.2.2 « Risques particuliers » du présent avis). Le tableau 4 présente la fréquence de ces EI observée au cours des études cliniques, avant et après instauration des mesures préventives.

Les autres EI les plus fréquemment (> 3 %) observés sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 4. EI à type de douleur, fièvre et infection observés au cours des études cliniques

Événement indésirable *	Avant mesures préventives		Après mesures préventives	
	NEXOBRID	Ttt standard / Excipient	NEXOBRID	Ttt standard / Excipient
	N = 90 (%)	N = 70 (%)	N = 118 (%)	N = 101 (%)
Douleur	21 (23,3 %)	8 (11,4 %)	4 (3,4 %)	4 (4,0 %)
Fièvre / hyperthermie	32 (35,6 %)	13 (18,6 %)	20 (17,0 %)	16 (15,8 %)
Infection de plaies	6 (6,7 %)	4 (5,7 %)	7 (5,9 %)	7 (6,9 %)

Tableau 5. Principaux événements indésirables observés au cours des études cliniques

Événement indésirable *	NEXOBRID	Traitement standard
	N = 208 (%)	N = 127 (%)
Prurit	32 (15,4 %)	24 (18,9 %)
Anémie	13 (6,3 %)	8 (6,3 %)
Nausées	13 (6,3 %)	6 (4,7 %)
Insomnie	6 (2,9 %)	5 (3,9 %)
Céphalées	6 (2,9 %)	5 (3,9 %)
Échec de la greffe cutanée	6 (2,9 %)	2 (1,6 %)
Diarrhée	6 (2,9 %)	1 (0,8 %)
Vomissements	5 (2,4 %)	7 (5,5 %)

Au cours de l'étude de phase III (MW 2004-11-02), une transfusion sanguine a été plus souvent nécessaire chez les patients du groupe NEXOBRID par rapport aux patients traités selon la prise en charge habituelle (20 % (20/100) versus 17 % (14/81) pour l'ensemble des patients et 13 % contre 8 % pour les patients ayant des brûlures couvrant entre 5 et 15 % de la SCT). Dans le groupe NEXOBRID, ces transfusions ont été majoritairement réalisées au décours d'une chirurgie de greffe cutanée (80 %) et en moyenne 14 jours après l'application du traitement.

Au cours du développement clinique, au moins un EI grave a été observé chez 13 patients traité par NEXOBRID et 7 patients traités par la prise en charge habituelle dont un seul a été jugé comme possiblement imputable : un échec de greffe cutanée ayant nécessité une nouvelle greffe chez un patient traité par NEXOBRID. Aucun arrêt de traitement pour EI n'a été rapporté. Au total, 5 décès liés à une cause médicale sont survenus au cours des études (5 dans le groupe NEXOBRID et aucun dans le groupe « traitement standard »). Ils ont été jugés comme imputables aux brûlures sévères et non au traitement (deux défaillances multiviscérales, une insuffisance respiratoire, une pneumopathie de déglutition et une tachypnée).

8.2.2 Risques particuliers

RCP :

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :

- **Pyrexie / hyperthermie**
- **Douleurs**
- **Complications au niveau de la plaie** : au cours des études cliniques, une cicatrisation par épithélialisation spontanée a été tentée sur des plaies présentant des restes visibles de derme. Dans plusieurs cas, une cicatrisation adéquate n'a pas pu être obtenue, imposant le recours ultérieur à une autogreffe et entraînant des retards de cicatrisation significatifs associés à un risque accru de complications des plaies. Par conséquent, les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NEXOBRID. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des brûlures du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NEXOBRID.
- **Réactions d'hypersensibilité** : les données cliniques permettant d'évaluer le potentiel de sensibilisation de NEXOBRID sont limitées. Des réactions allergiques à la bromélaïne (y compris des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, œdème de Quincke, urticaire, et réactions muqueuses et gastro-intestinales) ont été rapportées dans la littérature. Une suspicion de sensibilisation après exposition orale et après exposition professionnelle répétée des voies respiratoires a été signalée. De plus, une réaction allergique cutanée retardée (chéillite) après exposition dermique à long terme (bain de bouche) a été signalée.

- **Réaction croisée** : une allergie croisée entre la bromélaïne et la papaine, les protéines du latex (syndrome « latex-fruits »), le venin d'abeille et le pollen d'olivier a été rapportée dans la littérature.
- **Coagulopathie** : l'effet de NEXOBRID sur l'hémostase est mal connu. Une augmentation du rythme cardiaque (y compris tachycardie), une réduction de l'agrégation plaquettaire et des taux plasmatiques de fibrinogène ainsi qu'une augmentation modérée du temps de céphaline activé et du temps de Quick ont été signalées dans la littérature comme effets possibles après administration orale de bromélaïne. Les données obtenues *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la bromélaïne peut également activer la fibrinolyse. Au cours du développement clinique de NEXOBRID, il n'y a eu aucun élément indiquant une tendance accrue aux hémorragies, ni aucun saignement au niveau du site de débridement.

Cf. RCP pour la prévention et la conduite à tenir dans ces situations.

Plan de gestion des risques (PGR) :

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM de NEXOBRID sont notamment : douleur, fièvre, hyperthermie, infection de la plaie, irritation sévère, saignement, délai jusqu'à fermeture de la plaie et hypersensibilité.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de NEXOBRID dans le traitement des escarres liées aux brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré, repose essentiellement sur deux études, contrôlées, randomisées :

- l'étude MW 2002-04-01 (phase II), en simple aveugle (évaluateur masqué) ayant évalué NEXOBRID par rapport à son excipient et à la prise en charge habituelle (chirurgicale ou non) chez 140 patients ;
- l'étude MW 2004-11-02 (phase III), ouverte, ayant évalué NEXOBRID par rapport à la prise en charge habituelle chez 156 patients.

Dans l'étude MW 2002-04-01, aucune différence entre les groupes de traitement n'a été mise en évidence pour le délai jusqu'à fermeture complète de la plaie (critère de jugement principal). Dans l'étude MW 2004-11-02, la proportion de plaies excisées ou dermabrasées ainsi que la proportion de plaies autogreffées (co-critères principaux) chez les patients ayant au moins une plaie constituée entièrement d'une brûlure du 2^{ème} degré a été plus faible dans le groupe NEXOBRID avec 15 % (16/106) de plaies excisées ou dermabrasées versus 63 % (55/88) dans le groupe « traitement standard » ($p < 0,0001$) et 18 % (19/106) plaies autogreffées versus 34 % (30/88) dans le groupe « traitement standard » ($p = 0,0099$). Le délai jusqu'à fermeture complète de la dernière plaie (critère secondaire) a été plus long dans le groupe NEXOBRID (36,2 jours versus 28,8 jours, $p = 0,0185$).

Concernant la tolérance, les données sont encore très limitées (208 patients exposés à NEXOBRID et 44 au gel excipient au cours du développement clinique). La fréquence des événements indésirables (EI) a été supérieure chez les patients traités par NEXOBRID par rapport aux patients traités par la prise en charge habituelle (parage chirurgical ou non chirurgical). Au vu des données disponibles, les principaux effets indésirables devant faire l'objet d'une attention particulière sont : douleurs locales, fièvre, hyperthermie, complications et infections locales.

Au total, les résultats des études cliniques disponibles sont difficilement interprétables en raison, notamment :

- de la faiblesse des effectifs et du nombre important de sorties d'étude (47 % dans l'étude MW 2002-04-01) ou de perdus de vue (10 % dans l'étude MW 2004-11-02) ;
- du caractère peu pertinent des critères de jugement d'efficacité principaux (délai jusqu'à fermeture complète de la plaie, dont l'analyse exclue les patients en échec ; proportion de plaies excisées ou dermabrasées et proportion de plaies autogreffées, dont les résultats sont influencés par la procédure de traitement) ;
- de l'absence de procédures de « traitement standard » et de traitement post-parage standardisées et de leur hétérogénéité, rendant difficile l'interprétation de certains critères d'efficacité (délai de fermeture complète de la plaie) ou de tolérance (échec de greffe).

Il convient de noter que huit états membres, dont la France, ont émis une opinion défavorable à l'AMM de NEXOBRID, estimant que les avantages limités devaient être considérés au regard du risque d'effets indésirables et des incertitudes importantes pour ce produit.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge des brûlures est de limiter l'atteinte et d'assurer le maintien des fonctions vitales au cours de la période d'urgence, puis d'obtenir la ré-épithélialisation de la peau blessée ou détruite soit en favorisant une cicatrisation spontanée, soit par élimination (ou parage) du tissu nécrosé puis éventuellement greffe de peau, selon la gravité de l'atteinte. Le parage peut être réalisé en utilisant des techniques chirurgicales (excision tangentielle, dermabrasion, hydrochirurgie) ou non chirurgicales (décomposition autolytique grâce à des soins topiques et raclage mécanique) selon les situations.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de retenir une place pour NEXOBRID dans la stratégie de prise en charge des escarres consécutives à des brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré de l'adulte.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré sont des affections dont la gravité varie selon la profondeur, l'étendue et la localisation de l'atteinte ainsi qu'avec l'âge du patient.
- ▶ Les spécialités NEXOBRID entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être estimé du fait de la très faible qualité des études réalisées.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Les données actuellement disponibles ne permettent pas de retenir une place pour NEXOBRID dans la stratégie de prise en charge des escarres consécutives à des brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré de l'adulte.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, avec un taux d'incidence standardisé de 13,4/100 000 en 2011 et 11 824 hospitalisations concernant 8 070 patients, le poids sur la santé publique des brûlures peut être considéré comme modéré.

Au vu de la méthodologie (effectifs faibles, critères de jugements principaux non cliniquement pertinents, procédures de traitement hétérogènes) et des résultats de l'étude de phase III, MW 2004-11-02, l'impact sur la morbidité des patients traités par NEXOBRID ne peut être quantifiée. L'impact sur la mortalité et la qualité de vie n'ont pas été étudiés.

NEXOBRID, tout comme les autres traitements des escarres liées à des brûlures thermiques du 2^{ème} et du 3^{ème} degré actuellement disponibles, nécessite des modalités d'utilisation complexes. Aussi, NEXOBRID n'est pas susceptible de modifier favorablement l'organisation du système de soin.

Au total, il n'est pas attendu d'impact de NEXOBRID sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEXOBRID est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, dans le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.