



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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.

Seul l'avis d

atoire

## 1. FLAMMAZINE - Examen

**Pierre Cochat, le Président.**- On fait entrer les experts.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant les experts, il n'y a pas de lien identifié susceptible de les placer en situation de conflit d'intérêts. Je les fais entrer.

**Pierre Cochat, le Président.**- Bonjour Fabienne, bonjour Monsieur Louvet, bonjour Monsieur Jeanne et bonjour Docteur Pasquesoone. Merci de nous avoir accordé un petit peu de temps pour l'évaluation de la FLAMMAZINE. Nous allons d'abord procéder à une présentation par notre chef de projet et ensuite, nous vous donnerons la parole. Nous aurons ensuite un rapporteur interne, le professeur Bernard Guillot. Quand tous les experts se seront prononcés, nous échangerons pendant quelque temps.

**Le chef de projet, pour la HAS.**- Merci. La FLAMMAZINE, c'est de la sulfadiazine argentique présentée en crème et qui est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ainsi que sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis 1984 dans les indications suivantes : le traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures et le traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de surinfecter.

Dans son dernier avis de réévaluation en 2012, la commission avait considéré que le SMR restait faible dans ces deux indications. Cependant, en 2017, cette spécialité a fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfices/risques par l'ANSM suite à des alertes de pharmacovigilance, notamment chez le jeune enfant. Cette réévaluation a conduit à la modification des indications de l'AMM en restreignant l'utilisation de FLAMMAZINE aux adultes et aux enfants de plus de deux mois et uniquement pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré. Cette indication a été octroyée en 2019.

Parallèlement à la modification de l'indication, il a été ajouté au RCP une mention recommandant un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés dans le cas où les brûlures n'ont pas cicatrisé après 15 jours d'évolution. Par ailleurs, la FLAMMAZINE est dorénavant inscrite sur la liste 1. Consécutivement à cette modification de l'indication, la commission de la transparence doit réévaluer ce médicament.

À noter par ailleurs qu'il existe une autre spécialité à base de sulfadiazine argentique associée à du nitrate de cérium : c'est la spécialité FLAMMACERIUM, qui est inscrite uniquement aux collectivités dans la prévention et le traitement des infections dans les brûlures étendues avec des lésions profondes. Cette spécialité a également fait l'objet de la réévaluation du rapport bénéfices/risques par l'ANSM même si son RCP n'est pas encore mis à jour.

Pour cette réévaluation, nous avons demandé au laboratoire de fournir toutes nouvelles données permettant de faire cette réévaluation. Les données qui avaient été fournies pour la réévaluation par l'ANSM ont été redonnées ainsi que quelques données nouvelles, dont une étude clinique *versus* FLAMINAL FORTE ainsi que des méta-analyses. Je laisse la parole à nos

experts.

**Mathieu Jeanne.-** Oui. Pour nous, c'est une première et je ne suis pas très au courant de la façon dont vous attendez la présentation. Nous n'avons pas préparé de diapositives.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il n'y a pas de problème. Ce qui n'est pas la forme qui compte, c'est le fond de votre expertise.

**Mathieu Jeanne.-** Je ne sais pas si vous avez déjà pu regarder le document que l'on a produit avec le Docteur Pasquesoone. On a vraiment essayé de travailler sur la bibliographie fournie à la façon d'une revue complète de la littérature. Il y avait à peu près 75 entrées dans la bibliographie et on a commencé par faire un tri dans l'utilité que l'on pouvait donner à chaque élément. Cela apparaît à partir de la page 8. Cela paraît long comme cela mais c'est un tableau qui permet de se faire une idée de l'utilité de la bibliographie fournie. Dans notre document, c'est à partir de la page 8 jusqu'à 11. On sait que l'on déborde un petit peu mais on a pensé que c'était utile de l'utiliser comme base de réflexion.

L'analyse de la littérature telle qu'elle nous a été fournie conduit essentiellement à des guideline et recommandations sur l'utilisation de la sulfadiazine argentine. Cela correspond à 27 études, de niveau 1 et 2. On a essayé de ranger ces études en termes de crédibilité et de niveau d'évidence selon des tableaux qui sont actuellement recommandés, en niveau 1 et 2 en différenciant B et C. Je ne suis pas totalement en mesure de défendre pied à pied les niveaux fournis mais il y a tout de même des éléments qui s'imposent. Parmi les études, certaines ne sont simplement pas adaptées à notre pratique en France dans les centres de traitement des brûlés. Certaines études ont eu lieu très loin : en Chine, au Brésil, en Iran, au Pakistan ou en Inde. Ce sont des études qui, de par la pratique de ces pays, ne peuvent probablement pas être extrapolées à la pratique des centres de brûlés en France. Elles sont à prendre avec beaucoup de pincettes, d'autant que les éléments méthodologiques fournis par les auteurs ne sont parfois pas complets, ne prennent quasiment jamais en compte l'état de dénutrition éventuelle des patients qui sont traités et sont souvent limités en termes de surface.

Cela veut dire qu'un grand nombre des études qui sont présentées comme randomisées, parfois en aveugle et avec des produits qui sont présentés comme innovants sont toutefois difficiles à extrapoler à l'utilisation qui est faite en France. On se retrouve finalement avec très peu de données de la littérature pour défendre la FLAMMAZINE malgré le fait que c'est un médicament qui est utilisé depuis des décennies en France, et ce sur une grande quantité de patients. Il nous semble qu'à la lumière des données qui sont fournies, on doit rajouter un élément que l'on n'avait pas pour faire cette étude bibliographique et qui est la quantité de patients traités annuellement en France avec de la FLAMMAZINE depuis 20 ou 30 ans. Cela correspond très probablement à une grande quantité de patients pour lesquels, malheureusement, on n'a aucune documentation.

Notre opinion d'experts a essayé de travailler au mieux avec les éléments bibliographiques fournis, surtout en cherchant des études qui auraient mis en évidence un danger éventuel – ce qui n'est pas le cas. Aucune étude ne met en évidence un danger lors de l'utilisation de la FLAMMAZINE. Là, il faut donc aborder la partie trois, qui est le recueil par le laboratoire des événements indésirables et qui se limite à un très petit nombre de cas sur une longue période.

Ils correspondent à des effets indésirables connus, que l'on observe assez régulièrement chez nos patients, essentiellement hématologiques sous forme de neutropénie et qui, en règle, sont réversibles lorsque l'on arrête d'utiliser le médicament.

Nous sommes malheureusement un petit peu mal à l'aise avec le dossier parce que nous avons très peu d'éléments probants favorables dans la littérature à la FLAMMAZINE alors qu'il faut bien admettre que c'est un médicament que l'on utilise quotidiennement dans les centres de brûlés français. On a trouvé une étude hollandaise qui s'est concentrée sur les brûlures qui concernent le visage et les mains et qui documente le fait que 98 % des patients qui présentent ces lésions – aux Pays-Bas et sur l'étude réalisée – bénéficient d'une administration de FLAMMAZINE sur le visage et sur les mains. Cela correspond très précisément à notre pratique, en tout cas au centre de brûlés de Lille. Nous serions très ennuyés de ne plus avoir de FLAMMAZINE à disposition pour traiter spécifiquement les lésions du visage et des mains.

Pour le reste, nous imaginons bien que si jamais la commission a décidé de ne pas reconduire l'autorisation d'utilisation de ce médicament, on pourrait peut-être trouver des alternatives. Or, elles seraient probablement brinquebalantes et pas adaptées à notre pratique quotidienne en termes de pansements chirurgicaux des lésions.

Il faut quand même dire que dans toutes les études qui sont proposées en bibliographie, très peu indiquent le nombre de pansements faits sous anesthésie. Dans les centres de brûlés en France, on peut s'attendre à ce que la gestion de l'analgésie et de l'antalgie – qu'elle soit réalisée à domicile par le patient et les aidants ou par les soignants dans les centres de brûlés – est quelque chose de prioritaire dans les soins administrés aux patients brûlés. La réfection – qui, d'après certains auteurs, est douloureuse pour des pansements après FLAMMAZINE – n'est pas un problème en soi sur le territoire français. Tout est fait pour optimiser le confort du patient, que ce soit en soins externes avec les antalgiques de longue durée d'action administrés par le patient lui-même ou par ses aidants ou que ce soit au cours de l'hospitalisation avec une prise en charge antalgique de bonne qualité, simple à mettre en œuvre et qui repose sur le fait qu'il y a une bonne collaboration entre les chirurgiens et les anesthésistes réanimateurs dans tous les centres de brûlés français. Louise, tu veux peut-être prendre le relais sur les effets indésirables ?

**Louise Pasquesoone.** Oui. On a revu tous les effets indésirables déclarés. Sur la liste que l'on nous avait fournie, quand on reprend les effets indésirables, la majorité concerne le FLAMMACERIUM. Sur les 53 événements, 34 sont déclarés sur l'utilisation du FLAMMACERIUM – et qui ne concernent donc pas cette commission – et seules 19 concernant la FLAMMAZINE, de 2006 à 2020. Moi, je n'ai pas la quantité de FLAMMAZINE utilisée sur ces années mais elle est probablement astronomique sur les centres de brûlés français.

Sur les événements indésirables, il y a essentiellement deux réactions bulleuses sévères, à chaque fois sur des enfants entre deux mois et deux ans et avec une fois sur les deux cas des médicaments concomitants qui pourraient aussi expliquer cette réaction bulleuse. De fait, on n'est pas certains que cela soit secondaire à la FLAMMAZINE. Après, il y a tout de même cinq affections hématologiques et lymphatiques retrouvées, dont deux neutropénies – ce qui semble tout de même être l'effet indésirable le plus retrouvé – et des affections cutanées type dermatite de contact, prurit, œdème, rash pustuleux, mais qui peuvent également être secondaires à la brûlure. Est-ce que ce sont vraiment les conséquences de la FLAMMAZINE ou

est-ce que c'est la réaction de la brûlure ? On ne connaît pas le pourcentage de ces patients brûlés sur les déclarations.

Sinon, il y a d'autres effets indésirables comme la nécessité d'augmentation des drogues, la prolongation d'hospitalisation et une mauvaise utilisation du produit, qui ne sont pas non plus forcément attachés à la FLAMMAZINE. C'est tout de même difficile de dire si c'est secondaire de manière certaine ou si c'est une suspicion de réaction de secondaire.

Après, on avait aussi revu à titre informatif les alternatives à la FLAMMAZINE. Aujourd'hui, les alternatives sur la même galénique – la pommade d'application – sont tout de même faibles. Il y a tout de même une comparaison à la FLAMMAZINE par le IALUSET +, qui contient de l'acide hyaluronique et de la sulfadiazine argentique – le même produit actif. Ce produit serait intéressant mais il est dé-remboursé depuis 2019 et donc difficilement utilisable. L'alternative la plus utilisée dans tous les centres de brûlés français – mis à part certains CTB pédiatriques – reste la BETADINE pommade, qui est quand même très utilisée dans les centres de brûlés français et notamment à Lille. Le principal problème, c'est que cela peut être douloureux pendant la pose. Là, on perd l'effet antalgique de la FLAMMAZINE qui est quand même, lors des pansements, beaucoup moins douloureuse.

D'autre part, il y a quand même des allergies possibles. Lorsque le patient est très douloureux ou présente une allergie à la BETADINE pommade, on a plutôt tendance à mettre de la FLAMMAZINE. Tous les autres médicaments sont soit déremboursés : le SULFALON n'est une ATU nominative et on ne peut pas l'utiliser, la FUCIDINE n'a pas d'indication sur la brûlure ou très peu et le FLAMMACERIUM n'est pas concerné et n'a pas du tout les mêmes indications. Dans les autres galéniques, ce seraient les pansements à l'ion argent qui seraient les plus intéressants à mon sens. Ils ont un pouvoir antiseptique et antibactérien notable. Le problème, c'est d'abord que ce n'est pas la même galénique et qu'ensuite, ils sont difficilement utilisables ainsi que particulièrement non remboursés, soit déremboursés actuellement en France. Sinon, il y a tous les pansements possibles sans propriété antiseptique – je pense que je les utilise tous – mais qui n'ont à mon sens pas la même indication que la FLAMMAZINE et qui sont réservés à des brûlures plus superficielles ou parfois en association avec la FLAMMAZINE.

**Pierre Cochat, le Président.** - Ok, merci beaucoup. Fabienne Braye.

**Fabienne Braye.** - Oui, bonjour à tous. Merci de m'avoir demandé mon avis. Je suis très contente, l'équipe de Lille, parce que j'ai exactement dit la même chose que vous, quasiment dans les mêmes termes. J'imagine que les membres de la commission ont lu les deux rapports. Je n'imagine pas que demain, il n'y ait plus de FLAMMAZINE chez nous. Nous sommes des consommateurs absolument monstrueux puisque nous sommes à 130 kilos par semaine de FLAMMAZINE + 200 tubes. On n'a pratiquement pas d'effets secondaires. Nous pouvons de temps en temps avoir des neutropénies mais très souvent, c'est sur des grands brûlés qui sont dans des grands rach inflammatoires, avec des réactions multi viscérales extrêmement intenses avec de grands troubles métaboliques, ce qui fait qu'il est tout de même difficile de s'y retrouver et de savoir qui est responsable de quoi.

Ce qui est vraiment à noter avec la FLAMMAZINE et l'idée pommade + compresse ou pommade + tulle gras, c'est la grande plasticité du produit qui permet de faire aussi bien un

pansement de bébé qu'un pansement de main, qu'un pansement de face ou qu'un pansement sur deux mètres carrés chez un grand adulte. Nous n'avons pas d'équivalent. Le seul équivalent que je pourrais voir et qui est utilisé dans certains centres est l'ACTICOAT, qui est extrêmement onéreux. Et d'ailleurs, je crois qu'à part nos amis militaires, peu de centres l'utilisent régulièrement.

J'entends tout à fait ce que l'on reproche à la FLAMMAZINE mais il faut savoir que dans notre pratique quotidienne, ces effets adverses n'existent pas. J'ai à peu près terminé. Je pense effectivement que le FLAMMACERIUM est un produit très particulier, qui doit être réservé à des équipes entraînées et qui donne effectivement des méthémoglobinémies.

**Pierre Cochat, le Président.**- Ok. Merci beaucoup. Nicolas Louvet.

**Nicolas Louvet.**- Bonjour. Moi, je suis anesthésiste réanimateur au CTB de Trousseau, en pédiatrie. Je remercie déjà tous les tous les rapporteurs des études précédentes pour avoir fait un gros travail chez l'adulte. J'ai essayé de faire ce même travail en ne lisant que toute la partie pédiatrique des études fournies et de la bibliographie que j'ai pu faire chez l'enfant.

Dans le début du rapport, je vous ai mis un rappel de la brûlure chez l'enfant, qui est très particulière et très différente de ce qu'il se passe chez l'adulte. Premièrement, c'est une pathologie très fréquente. Globalement, 30 % des brûlés hospitalisés en France sont des enfants. La tranche d'âge particulière est de 1 à 2 ans : c'est l'âge de la marche et c'est là où il y a des accidents domestiques. Ce sont des brûlures principalement par eau chaude, donc des brûlures plutôt superficielle du deuxième degré, à la différence de l'adulte. La gravité est à peu près la même que chez l'adulte, en fonction de la surface brûlée.

J'ai fait une bibliographie en distinguant deux parties : les données sur l'efficacité de la FLAMMAZINE chez l'enfant et les études publiées dans la littérature sur les effets secondaires ainsi que les données de pharmacovigilance ayant été fournies pour ce rapport. Tout d'abord, pour les données d'efficacité, je partage l'avis de mes collègues : cela ne reflète absolument pas la pratique courante dans les centres de traitement des brûlés, en tout cas en France. Globalement, toutes les études publiées sont des études chez les enfants de l'âge classique, de 1 à 5 ans. Le début de ces études était de démontrer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques *versus* une thérapeutique historique utilisée de manière unanime et qui est la FLAMMAZINE.

Toutes ces études sont de qualité mauvaise à médiocre et il est vraiment très difficile d'en tirer quelques conclusions. Ce sont des études rétrospectives qui sont rarement randomisées ou sans aveugle. Il est vraiment difficile de tirer des conclusions claires. Elle a ses limites méthodologiques et les seuls éléments que l'on peut voir, c'est qu'il y aurait un retard de cicatrisation de quelques jours dans les traitements à la FLAMMAZINE *versus* tous les autres traitements. Cela représente trois jours sur une cicatrisation normale qui dure 15 à 20 jours. Il n'y a pas plus de greffes cutanées et il n'y a pas plus d'infections.

Sur l'effet à long terme de la cicatrisation, il n'y a aucune donnée. Tout cela va avec énormément de limites sur la méthodologie des études. Ces études ont été faites sur des enfants qui avaient de faibles surfaces brûlées : généralement, c'était entre 5 % et 6 %, largement inférieur à 10 %. Chez les brûlés « graves », ceux qui ont des surfaces brûlées de plus de 10 %, on n'a aucune donnée ou aucune étude comparative dans la littérature. Les

seules choses que l'on a, ce sont des grandes cohortes de patients brûlés – principalement aux États-Unis. Ce sont des cohortes sur la mortalité ou sur les infections. Lorsque l'on regarde les méthodes, tous ces enfants sont traités par sulfadiazine argentique, soit seule soit associée à d'autres antibiotiques sous forme de crème globalement mélangés. Ce sont à peu près les seules études que nous avons chez l'enfant et globalement, cela ne reflète pas du tout la pratique. Ce sont vraiment des études faites pour tester des nouveaux dispositifs *versus* ce que l'on fait habituellement, avec des effets globalement très modérés.

En termes d'effets secondaires, j'ai refait un tour de bibliographie pour voir quels étaient les différents effets secondaires. Je les ai listés dans le rapport et je vais vous les citer un par un. Globalement, ce qui ressort, c'est qu'il y a très peu de publications sur les effets secondaires sur une utilisation de la FLAMMAZINE qui est assez large dans le monde. Il y a des effets locaux de type hyperpigmentation. Globalement, il y a deux cas dans la littérature pédiatrique : un enfant de 2 ans et un enfant de 3 ans. Ce sont des enfants qui étaient brûlés, chez qui la FLAMMAZINE a été appliquée sur les brûlures, chez qui des biopsies ont été faites qui retrouvaient des dépôts sombres qui n'ont pas été typés. Globalement, il y a des zones brûlées qui ont été excisées et greffées mais il n'y a pas eu de conséquences à long terme.

Je n'ai pas trouvé de cas cliniques argyrie cutanée ou systémique chez l'enfant. On a une étude ancienne – de 1977 – sur l'absorption systémique qui montre que l'on retrouve de la sulfadiazine argentique dans les urines des enfants qui ont eu de la sulfadiazine argentique en crème mais on ne peut pas en dire plus.

En termes d'allergies, c'est pareil : quelques cas cliniques ont été rapportés mais pas très bien décrit et sans donner de réaction immuno-allergique. De fait, il est difficile de conclure à une allergie à la sulfadiazine, même si les tableaux cliniques sont possibles.

En termes d'hémolyse et déficit en G6PD, j'en ai pas trouvé d'études pédiatriques. En termes de méthémoglobinémie, j'ai retrouvé une seule étude dans la littérature, sur un enfant de trois ans qui a eu un pansement à la FLAMMAZINE et qui a fait une méthémoglobinémie aiguë en post opératoire. La situation s'est bien finie, avec un traitement par bleu de méthylène. En termes d'acidose métabolique, je n'en ai pas retrouvé chez l'enfant. Enfin, puis on trouve cas cliniques de neutropénies.

Dans les données de pharmacovigilance, il y a très peu de cas pédiatriques. Globalement, la moitié de ces cas rapportés sont des cas de neutropénies, dont deux décès chez des enfants de 2 et 3 ans. Ce sont des situations particulières de brûlures chez des brûlés graves : un enfant était brûlé à plus de 30 % et l'autre à globalement 60 %. L'implication de la neutropénie dans ces décès est difficile à évaluer parce qu'on n'a pas toutes les données et que ce sont des patients graves, chez qui la mortalité attendue est globalement de l'ordre d'entre 3 % et 10 %. En faisant un tour de littérature, l'implication de la FLAMMAZINE dans la neutropénie n'est pas du tout démontrée. Il y a une association, certes, mais il n'y a pas de lien de causalité ayant été fait. Quelques études très anciennes chez l'enfant – pas très bien fait parce que rétrospectives – montrent que quand on a des patients brûlés par FLAMMAZINE ou par autre chose, l'incidence de neutropénie est à peu près la même. La cause de cette neutropénie serait plus le syndrome inflammatoire lié à la brûlure plus que la FLAMMAZINE, mais nous ne pouvons pas en dire plus à l'heure actuelle.

La troisième partie de mon rapport porte sur la place de la FLAMMAZINE dans la thérapeutique chez l'enfant. J'ai repris les recommandations de pratiques professionnelles de la SFAR de 2019. Cela laisse la porte ouverte à tous les pansements puisque nous n'avons pas d'études suffisamment fiables pour privilégier un traitement par rapport à l'autre. Je vous ai remis les différents types de traitements faits chez l'enfant. Le premier, c'est le pansement à la sulfadiazine argentique et c'est probablement le pansement le plus utilisé en France en pédiatrie. Après, il y a des types de pansements qui sont utilisés dans certains centres pédiatriques mais qui n'ont absolument pas été évalués dans la littérature, en particulier les pansements à la chlorhexidine alcoolique, soit sous forme de pansements soit par l'exposition à l'air. Je vous ai détaillé les procédures.

Après, il y a toute une littérature sur les nouvelles thérapeutiques à base de différents types de pansements : avec des antiseptiques à base d'argent, des membranes biosynthétiques ou des membranes biologiques comme xéno greffes ou des membranes antimicrobiennes. Globalement, c'est ce qui ressort le plus dans la littérature mais qui reste très anecdotique dans la pratique clinique par manque de données. Ce sont des techniques dont la méthodologie n'est pas très bien faite. Il n'y en a pas beaucoup et globalement, on manque énormément de preuves.

La conclusion de tout cela, c'est que la FLAMMAZINE n'est vraiment le médicament le plus utilisé chez les brûlés pédiatriques. Comme chez l'adulte, on a très peu de données sur cette utilisation en pratique courante. Nous avons quelques études pas très bien faites qui montrent les effets secondaires de la FLAMMAZINE mais il est difficile d'extrapoler ces données à la prise en charge des brûlés par FLAMMAZINE en France et surtout pour les grands brûlés – les brûlés de plus de 10 % – chez qui on n'a pratiquement aucune étude publiée dans la littérature. Pour l'instant, il est difficile de faire sans FLAMMAZINE. Si on faisait sans, nous n'avons pas d'alternative validées méthodologiquement et proprement dans la littérature. Après, c'est juste de l'expertise clinique.

**Pierre Cochat, le Président.** - Très bien. Merci beaucoup. Vous avez tous dans le même sens : c'est parfait. C'est vrai que c'est typiquement l'étude d'un vieux médicament qui n'a pas été exposé aux méthodes modernes d'évaluation. On a un expert interne, qui est le Professeur Bernard Guillot.

**Bernard Guillot, membre de la CT.** - Merci, Pierre. C'est un dossier un petit peu compliqué parce que c'est un très vieux médicament. Il n'y a pas d'étude de niveaux de preuve. D'abord, je voudrais remercier les rapporteurs externes qui ont quand même fait un travail considérable pour essayer de déblayer un petit peu le sujet à notre attention et pour nous aider à prendre une décision. On est dans une situation un petit peu compliquée parce que si l'ANSM – dont le rôle de surveillance de l'iatrogénie est tout de même l'un des rôles principaux – a cherché à remettre en cause l'AMM de ce médicament, c'est sans doute qu'il y avait un certain nombre de raisons. Je rappelle que l'autre indication, qui était la prévention de l'infection des lésions cutanées, a été retirée de l'indication AMM et qu'il ne restait donc plus que la brûlure. Déjà à l'époque, lorsque l'ANSM avait auditionné les brûlologues, ceux-ci avaient fait part de l'importance que revêtait pour eux ce médicament et de l'absence d'alternatives vraiment précises. Ça, c'est un petit peu pour vous remettre le contexte.

Après, dans le dossier que nous a donné le fabricant, celui que l'on est censé examiner, c'est

vrai que nous n'avons pas de données. La seule étude publiée en essai contrôlée et mise dans le dossier est l'étude de Rashaan. On n'y trouve pas de différence significative en ce qui concerne la cicatrisation. Toutefois, est-ce que la cicatrisation est vraiment l'objectif principal de l'utilisation de FLAMMAZINE ou est-ce que ce n'est pas plutôt la prévention de l'infection ? Après, dans le dossier, on a beaucoup de méta-analyses dont les méta-analyses COCHRANE. Là encore, on ne trouve pas beaucoup d'arguments pour dire que la FLAMMAZINE a fait la preuve de son efficacité, que ce soit sur le risque infectieux ou que ce soit sur la cicatrisation. On est bien ennuyés.

Enfin, il y a des recommandations dont celle de la SFAR et de la Société Française des Brûlures qui cite la FLAMMAZINE parmi les alternatives possibles, mais qui ne la met tout de même pas en première ligne de traitement. Aujourd'hui, on est dans cette situation un petit peu paradoxale d'un produit d'usage courant dont les professionnels vont avoir beaucoup de mal à se passer – notamment en l'absence d'alternatives – avec tout de même un warning de sécurité donné par l'ANSM dont nous sommes quand même obligés de tenir compte et sur lequel il faudra que l'on se prononce.

Si tu le permets, Pierre, je voudrais poser directement la question à nos collègues experts externes.

**Pierre Cochat, le Président.**- Vas-y.

**Bernard Guillot, membre de la CT.**- J'avais deux questions. J'ai bien compris, parce que vous êtes unanimes et je vous rejoins assez volontiers, que vous n'avez pas d'alternative raisonnable et que c'est un produit qui vous manquerait si vous ne l'aviez pas même si vous utilisez d'autres alternatives quand vous en avez ? J'ai deux questions. La première est : quel est vraiment l'objectif initial d'un traitement à la FLAMMAZINE pour vous ? Est-ce que c'est la cicatrisation ? Est-ce que c'est la prévention de l'infection ? Ça, c'est une première chose. La deuxième chose, c'est : est-ce que vous imagineriez, compte tenu des alertes de sécurité de l'Agence du Médicament, des encadrements plus précis de la prescription ? Ce pourrait être la réserve de la prescription à certaines catégories professionnelles, le fait de donner l'agrément seulement aux collectivités et pas aux assurés sociaux ou encore des préconisations concernant l'âge. On est peut-être un petit peu surpris par l'âge de 2 mois et non pas de 2 ans qui est proposé par l'ANSM. Ce pourrait être aussi d'autres idées concernant l'encadrement pour faire en sorte que le côté positif de l'utilisation que vous ressentez ne soit pas contrebalancé par des effets secondaires trop importants. Voilà les deux questions que j'avais.

**Fabienne Braye.**- Déjà, il ne faut pas dire que « quand on a d'autres alternatives, on les utilise ». Je dirais plutôt que la FLAMMAZINE est le premier choix et que dans certains cas, on peut discuter d'utiliser des pansements sous forme de feuillets comme AQUACEL sous réserve d'une famille qui va pouvoir récupérer l'enfant, qui va pouvoir le surveiller et l'amener en cas d'urgence. Le premier choix, c'était la FLAMMAZINE : ce n'est pas pour cicatriser la brûlure mais cela accompagne la cicatrisation d'une brûlure superficielle qui, en l'absence d'infection, guérirait avec différents topiques. La priorité, c'est la prévention de la surinfection.

Je pense sincèrement qu'il faut arrêter de mettre en avant ses complications et ses effets adverses qui sont complètement exceptionnels dans notre pratique. Il me paraît important

que la FLAMMAZINE reste disponible en ville. On a beaucoup de patients qui ont des brûlures d'une main, par exemple et qui ont des pansements qui sont faits en ville et renouvelés à l'hôpital. Il faut rappeler que la FLAMMAZINE, c'est vraiment un pansement très confortable pour les patients et qui n'est pas douloureux quand il est bien imprégné, par rapport à des feuillets comme l'AQUACEL.

A mon avis, il n'y a pas d'arguments objectifs pour limiter l'utilisation de la FLAMMAZINE. Par contre, là où je vous rejoins, c'est que ce n'est pas un produit pour la cicatrisation. C'est un produit pour prévenir l'infection sur une plaie traumatique et c'est destiné à un traitement court, le temps que l'on enlève les tissus brûlés et que l'on fasse des greffes. Il ne me viendrait par exemple pas à l'idée de faire un traitement pendant des semaines ou des mois.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Merci pour cette réponse très claire.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'autres voulaient intervenir ?

**Un intervenant.-** Moi, j'ai une question à l'équipe de Lille. Si j'ai bien compris, vous avez dit pour l'adulte que vous mettiez en première intention de la pommade BETADINE et éventuellement de la FLAMMAZINE en deuxième intention. Peut-être que j'ai mal compris mais si c'est le cas et si c'est bien cette chronologie, je n'ai pas bien compris les arguments de votre choix. Merci.

**Mathieu Jeanne.-** Merci pour vos questions. On voit bien qu'elles sont dirigées directement sur la lecture de la bibliographie fournie, et on a essayé d'orienter nos rapports en fonction de celle-ci. En première réponse, c'est bien la prévention de la pullulation microbienne que l'on cherche à limiter avec l'application de la FLAMMAZINE sur une lésion ou une brûlure aiguë. Je crois que le Docteur Braye a très bien indiqué que l'on n'imagine pas l'appliquer pendant très longtemps. C'est vraiment la prise en charge de la brûlure quand elle vient d'arriver, jusqu'à ce qu'on procède éventuellement à une excision ou une greffe si elle relève d'une excision et d'une greffe. Pour nous, cela viendra en première intention. C'est aussi ce que révèle l'étude des Pays-Bas sur les lésions du visage et des mains : c'est en première intention parce qu'on en attend à la fois à l'effet de prévention de pullulation microbienne ainsi qu'un effet antalgique que l'on n'aura pas avec les alternatives éventuelles qui sont les seules dont nous disposons en routine – l'AQUACEL argent mais qui est probablement beaucoup plus douloureux lors de l'ablation du pansement et qui n'est pas facile à manier ainsi que la BETADINE, qui va générer une sensation de chaleur douloureuse dont les patients se plaignent beaucoup et qui nécessite réellement d'avoir une antalgie rapidement efficace après le pansement et après l'application de la pommade. La FLAMMAZINE va avoir un premier effet antalgique qui va aider le patient à supporter sa lésion et va prévenir la pullulation microbienne.

Pour répondre rapidement à la deuxième question sur l'agrément en collectivités uniquement ou sur la possibilité d'une administration en ville, je pense qu'il n'y a pas de raison de limiter la prescription uniquement aux collectivités. Il faut que l'on s'assure que ce ne sera pas une administration pendant des mois et des mois, ce qui n'a aucun sens, mais que c'est bien une administration relativement limitée dans le temps. Là, on peut aussi faire l'hypothèse qu'il n'y aura pas d'effets indésirables fréquents.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Et concernant la qualité du prescripteur, est-ce que c'est

à réserver à un brûlologue ? Est-ce que c'est de la prescription du médecin généraliste ?

**Mathieu Jeanne.-** Moi, je crois que qu'un médecin généraliste pourrait faire l'application. À la limite, on craint davantage l'application d'autres pommades, qui sont parfois proposées par des pharmaciens et qui ont un effet indésirable en termes d'approfondissement des lésions de deuxième degré. Finalement, la FLAMMAZINE est plus sécurisante en termes de cicatrisation que des alternatives qui sont complètement en dehors des clous mais que les pharmaciens ont l'habitude de proposer parce que certains fabricants pharmaceutiques ont écrit que c'était adapté aux brûlures sans préciser que ce n'est que les brûlures de premier degré. Cela me semble important de laisser la possibilité à des médecins généralistes de la prescrire.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Et la durée d'utilisation : 15 jours ? 10 jours ? 15 jours ?

**Mathieu Jeanne.-** Sur certaines brûlures de visage, habituellement, on doit être finis au bout de 15 jours. Or, c'est également la date que l'on va se fixer pour décider de l'intervention chirurgicale et limiter à 15 jours, c'est peut-être un petit peu court.

**Louise Pasquesoone.-** C'est trop tôt. Le traitement chirurgical d'une brûlure de la face n'a pas lieu en moyenne avant trois semaines. Si on limite à 15 jours, il va y avoir une semaine où nous n'allons pas trop savoir trop quoi faire et où nous allons nous retrouver embêtés. 21 voire 30 jours, cela me paraît plus raisonnable.

**Nicolas Louvet.-** Pour répondre aux questions sur la partie pédiatrie, je me joins complètement à mes collègues. L'intérêt de l'utilisation de la FLAMMAZINE, c'est pour ses propriétés antiseptiques et antibactériennes même si dans la littérature, il n'y a aucune donnée récente qui montre cet effet – en tout cas, dans celles que j'ai pu retrouver. C'est pour cette raison que c'est appliqué.

La deuxième question, c'était sur les durées d'application et d'utilisation. Si on part du principe que l'on va principalement l'utiliser sur la majorité des brûlures, ce sont des brûlures du deuxième degré, superficielles ou profondes. L'évolution naturelle d'une brûlure superficielle au deuxième degré, c'est entre 15 et 20 jours pour une guérison spontanée. Je pense que la durée d'utilisation doit être celle-là pour ne pas se retrouver bloqué au bout de 15 jours de traitement et ne plus en avoir le pouvoir faire sur la fin d'un traitement.

**Pierre Cochat, le Président.-** Fabienne, tu voulais aussi commenter ?

**Fabienne Braye.-** Oui. Je voulais dire que ce qui est indiqué sur la notice est tout à fait pertinent, à savoir de dire que si au bout de 15 jours de traitement la brûlure n'est pas cicatrisée, il faut montrer à un professionnel de la brûlure. Je trouve que cela met une limite tout à fait pertinente au traitement. En centre de brûlés, en fonction d'habitudes locales et de l'étendue de la brûlure qui fait qu'on ne pourra pas enlever tous les tissus brûlés forcément à 15 jours, les brûlologues qui ont l'habitude du produit continueront l'application le temps qu'ils jugent nécessaire.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Une question de Jean-Christophe Lega.

**Louise Pasquesoone.-** Justement. Moi, je voudrais rebondir sur ce point des 15 jours. Je me

demande s'il ne faut pas réduire ce temps à dix jours. Si l'on considère que c'est une brûlure du deuxième degré profonde et à opérer, quand on les voit à 15 jours, on a du mal à les programmer dans les jours suivants. Il serait plus simple de les voir un petit peu plus tôt, plutôt à dix jours. Je ne sais pas ce que mes collègues en pensent ?

**Fabienne Braye.-** On pourrait, oui.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Jean-Christophe Lega.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** C'est une question à Fabienne, en tant qu'ancien externe de son service. J'ai bien vu que la modalité d'utilisation est la prévention des infections et je crois avoir vu un positionnement de la SFAR qui ne recommandait pas la prévention des infections dans les brûlures. Quel est votre sentiment ? Est-ce que le risque d'infection est suffisamment important pour systématiquement ou très fréquemment appliquer un antibiotique local ?

**Fabienne Braye.-** Je l'ai mis dans mon rapport. Très clairement, il est déconseillé d'appliquer une antibiothérapie par voie générale pour prévenir la surinfection des brûlures parce que l'on va sélectionner des germes et que nous allons avoir des problèmes en fin de traitement. En revanche, un des grands progrès de la prise en charge des brûlures et des brûlures étendues, ce sont des antiseptiques locaux. Ça, c'est écrit dans toutes les premières publications qui sont citées et en particulier celles qui ont été produites dans la liste que l'on nous a donnée. Nous sommes tous d'accord sur le fait que si une brûlure s'infecte, elle va s'approfondir et elle va perdre sa capacité à cicatriser spontanément à partir des annexes épidermiques. Les greffes ne prendront pas et les tissus brûlés vont devenir des portes d'entrée pour des infections générales. Je crois que là-dessus, on est tous d'accord. On peut se dispenser d'antiseptiques locaux pour de petites brûlures superficielles. Or, dès que les brûlures sont graves, il n'en est pas question. Je ne sais pas ce qu'en pensent mes collègues ?

**Nicolas Louvet.-** Je vous rejoins complètement pour la pédiatrie. Le risque principal des brûlures étendues, c'est l'infection. C'est la première cause de décès chez les patients brûlés, aussi bien adultes que pédiatriques. Les antibiotiques, cela fait des années que l'on sait que plus on en utilise et plus on va sélectionner les souches qui sont les plus résistantes aux antibiotiques et que l'on va avoir de plus en plus de mal à traiter. Cela se voit très bien chez les patients qui restent hospitalisés pendant des mois et des mois, qui ont différents types d'antibiothérapie et où les souches deviennent de plus en plus résistantes. L'alternative à cela, c'est l'utilisation des antiseptiques sur lesquels il y a quelques résistances bactériennes qui apparaissent mais beaucoup plus rarement et qui restent malgré tout utilisables, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Après, on peut discuter sur les différents types d'antiseptiques. Depuis les années 70, plusieurs lignes d'antiseptiques ont été utilisées. Le premier, globalement, c'était l'eau de Javel. Après, il y a eu des pommades antiseptiques à base d'argent. Maintenant, il y a de la chlorhexidine. Le problème, c'est que l'on a zéro étude de l'évaluation de ces pratiques alors que comme pour la FLAMMAZINE, ce sont des choses qui sont utilisées de manière très courante. Nous sommes peut-être un centre un petit peu particulier à Paris : tous les patients sont désinfectés à la chlorhexidine sous différentes formes tous les jours. Le problème, c'est que l'on n'a pas encore fait d'étude pour au moins de publier ces résultats. En tout cas, la prise en charge des

enfants est surtout axée sur la désinfection des brûlures au quotidien avec des antiseptiques. Je pense que c'est le message primordial.

**Mathieu Jeanne.-** Pour aller dans le même sens que les collègues : effectivement, la SFAR recommande de ne pas administrer d'antibiothérapie par voie intraveineuse. Il me semble que c'est la pratique dans tous les centres de brûlés français. On attend d'avoir des signes de sepsis avant d'antibioser un patient et après avoir fait des prélèvements dans la brûlure. En fonction des centres, les méthodes de prélèvement diffèrent mais en pratique, nous essayons de documenter l'infection avant de la traiter. Cela n'a rien à voir avec l'application de l'antiseptique local, qui a une action normalement localisée et qui permet de limiter la pullulation microbienne et de permettre par ce biais une certaine ré-épidémisation de la zone et d'éviter la bactériémie dont la porte d'entrée est à l'évidence la zone brûlée.

On distingue bien l'antibiothérapie par voie orale ou par voie intraveineuse et l'application d'une pommade antiseptique. C'est quelque chose que l'on réalise depuis très longtemps, avec une bonne expérience. Cela se voit par exemple sur les délais pour obtenir une cicatrisation, qui sont extrêmement stables dans le temps. Nos pratiques, qui reviennent à appliquer ces antiseptiques, ont conduit à une grande stabilité des délais pour obtenir une cicatrisation. On peut dire que c'est quelque chose qui est solide, même si l'on a très peu de données bibliographiques pour le prouver.

**Louise Pasquesoone.-** Et j'ajouterais aussi que le fait de contrôler la pullulation bactérienne locale a aussi un avantage en vue de l'intervention chirurgicale d'excision des brûlures, de greffe de peau et parfois de pose de matrices de régénération thermique, avec un meilleur résultat fonctionnel pour les patients. C'est aussi garant d'un bon résultat fonctionnel chez ces patients. Plus ils vont cicatriser et vite moins ils vont avoir de séquelles – que ce soient chirurgicales ou pas, d'ailleurs. C'est vraiment primordial pour le geste chirurgical secondaire pour ces brûlures profondes.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Et trois dernières questions courtes de Serge Kouzan.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Oui, bonjour. Questions un petit peu naïves. La première : est-ce que vous pourriez me confirmer que la FLAMMAZINE est également le produit de première intention à l'étranger et que ce n'est pas simplement franco-français ? Deuxième question : quelle est la différence entre le FLAMMACERIUM et la FLAMMAZINE et est-ce que la pharmacovigilance dont on parle est plutôt FLAMMACERIUM que FLAMMAZINE ? Et troisième question : le mécanisme d'action de la FLAMMAZINE, ce sont les produits que cette pommade contient ? Est-ce que c'est l'excipient ou est-ce que ce sont les deux ?

**Mathieu Jeanne.-** Sur les données des centres de traitement des brûlés à l'étranger, on n'a que la bibliographie pour nous renseigner. On a inclus dans notre rapport une étude qui est très bien menée aux Pays-Bas, avec visiblement une pratique qui correspond exactement à notre pratique. Dans cette étude, 98 % des lésions et des brûlures du visage et des mains sont traitées en première intention avec la FLAMMAZINE, ce qui correspond exactement à notre pratique.

La différence avec le FLAMMACERIUM tient essentiellement à la profondeur de la lésion. Ça, c'est peut-être plutôt à un chirurgien de répondre à la question. Si on ramollit la lésion profonde, on joue un mauvais tour au chirurgien qui va vouloir l'exciser ensuite. Sur les

mécanismes d'action, ce qui sort dans la littérature est essentiellement l'ion argent. La façon d'administrer l'ion argent ne semble pas être très importante : ce qui compte, c'est sa présence. Il y a un effet de limitation de la croissance bactérienne, qui a aussi l'effet de limiter légèrement la croissance cellulaire sur laquelle on compte pour ré-épidermiser les lésions.

Comme le disait Nicolas Louvet dans son intervention, c'est un gain de quelques jours sur les 15 à 20 jours habituellement observés. Cette action de l'ion argent est probablement bénéfique dans son ensemble en termes de contrôle de l'infection locale.

**Pierre Cochat, le Président.**- Fabienne, tu voulais rebondir là-dessus ?

**Fabienne Braye.**- Oui, pour revenir sur le FLAMMACERIUM. Le FLAMMACERIUM, c'est de la FLAMMAZINE ajouté à du cérium, qui est un produit tannant et qui vise à empêcher le ramollissement des tissus brûlés et à les transformer en une espèce de croûte extrêmement dure qui n'est pas de colonisable. C'est effectivement un produit toxique avec des méthémoglobinémies fréquentes. C'est vraiment une indication particulière, par exemple quand on ne pourra pas faire l'ablation des tissus brûlés dans les délais – parce que le patient est fragile ou instable ou pour des raisons diverses. Là, on va pouvoir faire le choix de tanner les tissus brûlés au lieu de prévoir de les enlever rapidement.

Pour la FLAMMAZINE, on en attend à la fois à un effet lié à la galénique, qui est cela maintient la plaie humide et qui est un facteur favorisant cicatrisation. C'est confortable pour les patients. Il y a un effet d'antalgie et de rafraîchissement quand on le pose. Le produit important, ce sont les sels d'argent qui, à ma connaissance, ont l'avantage – chez les brûlés et en général – de ne pas donner lieu à des résistances bactériennes. Les deux alternatives qui sont proposées en général sont soit la FLAMMAZINE, soit le SULFAMYLON, qui est de l'acétate de mafenide qui est un autre antiseptique que nous n'avons pas en France. La FLAMMAZINE est toutefois utilisée dans le monde entier. Dans l'étude qui a été proposée par le groupe Alliance, il y a la publication de leurs chiffres en production de FLAMMAZINE par an et c'est de l'ordre de 200 tonnes ou quelque chose comme ça. Il n'y a donc pas qu'en France.

**Pierre Cochat, le Président.**- Très bien. Merci.

**Nicolas Louvet.**- Pour les données pédiatriques, je vais dans le même sens que mes collègues. C'est un produit qui n'est pas seulement utilisé en France mais dans le monde entier. Vous avez des publications que j'ai mises dans mon rapport, sur des cohortes d'enfants aux États-Unis traités par FLAMMAZINE. Pour le FLAMMACERIUM, il y a très peu d'études pédiatriques et je ne vais pas me prononcer là-dessus. On utilise la FLAMMAZINE à la fois pour le côté émoullissant qui va ramollir un petit peu les croûtes et maintenir la plaie humide et le côté antiseptique – que ce soit l'ion argent ou l'acide sulfadiazine. Les deux aspects sont utilisés dans le principe.

**Pierre Cochat, le Président.**- Ok. Mesdames et Messieurs, je vous remercie beaucoup pour vos interventions et vos réponses aux questions ainsi que votre expertise.

**Nicolas Louvet.**- Je voudrais ajouter un commentaire, s'il vous plaît. C'est juste sur les précautions d'âge chez les enfants de moins de 2 ans. Il est noté moins de 2 deux mois pour les déficits G6PD et les ictères nucléaires, pourquoi pas. Je tenais juste à préciser que la majorité des enfants brûlés ont entre 1 et 2 ans. La majorité, plus de 50 % des enfants de

moins de 5 ans, ont moins de 2 ans. C'est une population pédiatrique qui est très représentée dans les centres de brûlés pédiatriques. Dans mon service, actuellement, il y a 90 % d'enfants de moins de 2 ans. Il est important de ne pas restreindre cette indication chez cette population parce que c'est la majorité des patients dans les centres pédiatriques. C'est un médicament qui est globalement largement utilisé dans cette indication.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci. On vous remercie beaucoup et nous allons vous demander de vous déconnecter pour que l'on puisse discuter et voter.

**Nicolas Louvet.**- Merci beaucoup. Bonne journée.

**Fabienne Bray.**- Au revoir.

**Louise Pasquesoone.**- Au revoir.

**Mathieu Jeanne.**- Au revoir.

**Pierre Cochat, le Président.**- Très bien. Jean-Christophe.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.**- C'est vraiment étonnant parce que cet examen est tout à fait antagoniste avec l'examen précédent, sur un accès précoce d'une thérapeutique innovante. Là, on est coincés par le fait que c'est un médicament ancien qui est largement utilisé. C'est la première fois dans un rapport que l'on fournit le poids du médicament, c'était de dire des kilos voire des tonnes de médicaments. Ce serait intéressant, dans les autres médicaments, de savoir quels sont les poids des médicaments utilisés. Là, c'est la première fois que l'on nous apporte un argument de poids c'est étonnant. Moi, j'ai été très convaincu par les rapports même si finalement, il n'y a aucun élément objectif pour comparer la FLAMMAZINE avec d'autres médicaments. Finalement, c'est tellement utilisé depuis longtemps que nous n'aurons jamais cette comparaison. C'est vraiment une image en miroir.

**Pierre Cochat, le Président.**- Après les CAR T, c'est un petit peu en miroir, je suis d'accord. Bernard ?

**Bernard Guillot, membre de la CT.**- Oui. On est dans un autre dossier un petit peu paradoxal. Cela me rappelle le dossier sur les collyres associés antibiotiques et corticoïdes. Très clairement, c'est un produit d'usage courant. Il n'y a aucune démonstration d'efficacité ni dans un sens, ni dans un autre. La douleur est avancée par tous les experts – et à l'ANSM, c'est pareil car tous les brûlologues interrogés parlaient de la douleur. Lorsque l'on regarde la méta-analyse COCHRANE, avec toutes les limites de cette méta-analyse et de l'hétérogénéité des études, il semblerait que les autres produits à base d'argent fassent plutôt moins mal que la FLAMMAZINE. Tous les brûlologues vous disent que cela fait moins mal.

Vous l'avez vu à la fin de mon rapport : on n'a pas d'alternative vraiment efficace ni adaptée à la situation. Les alternatives, ce seraient les pansements à base d'argent, qui sont présentés sous forme de plaques ou de tulle imprégnée. Ce n'est pas du tout adapté à l'aspect très géographique des lésions de brûlures ni à des localisations comme le visage. L'autre risque, c'est aussi le mésusage d'antibiotiques locaux ou d'antiseptiques locaux éventuellement plus délétères sur la cicatrisation. Moi, c'est la mort dans l'âme que je vous proposerais de garder ce produit, avec le minimum exigible – c'est-à-dire du faible 5. Je crois que l'on n'arrivera

jamais à faire évoluer cela – ou alors, il faudrait vraiment une révolution ou l'apparition d'un produit vraiment fantastique sur le sujet.

J'ai essayé de voir si on pouvait l'encadrer. Manifestement, toutes les propositions que j'ai faites tombent à l'eau. Sur celle de l'âge, je comprends très bien la position de Monsieur Louvet. Si cela touche essentiellement des enfants entre 1 et 2 ans, le fait de le restreindre seulement à partir de 2 ans n'a pas de sens. La prescription en ville paraît aussi nécessaire. Et quant à la durée, est-elle la durée nécessitant le fait de faire passer le patient à un centre de brûlés ou est-ce que c'est la durée directement de l'utilisation du produit ? Quinze jours, c'est un couperet qui n'est pas acceptable dans certaines localisations. Moi, je suis tout à fait prêt à le comprendre et il ne faut sans doute pas limiter là-dessus. Par contre, pour 10 ou 15 jours on pourrait peut-être discuter sur le fait qu'une lésion qui ne s'améliore pas après 10 ou 15 jours doit être référée à un centre de brûlés. Je ne sais pas, mais c'est la seule manœuvre qu'il nous reste pour restreindre un petit peu l'utilisation de ce produit.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** C'est déjà le RCP actuellement. L'ANSM a déjà tranché et propose un avis médical après 15 jours.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Ils avaient l'air de demander plutôt 10 jours, mais c'est anecdotique.

**Pierre Cochat, le Président.-** Michel propose une utilisation d'usage. Je ne connais pas bien le cadre réglementaire de l'autorisation d'usage.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je pense que nous sommes tout de même dans une situation où l'on a entendu des gens qui ont travaillé sur le sujet. Il y a un usage de ce traitement, qui me paraît quand même rationalisé même si ce qu'ils avancent n'est pas confirmé par des données. Il me semble quand même que le risque reste tout de même un risque relativement faible. Je ne crois pas que ce soit anecdotique de dire qu'il faut demander dans la stratégie à ce que, si c'est le médecin généraliste qui a prescrit, qu'il y ait une consultation auprès d'un spécialiste de brûlés. Au contraire, je pense que ce peut être important – même si je suis d'accord, cela ne changera pas grand-chose sur l'utilisation de la FLAMMAZINE.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord avec toi. On peut le mettre dans la stratégie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Oui, bien sûr. Jean-Christophe Lega est revenu ou pas ?

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Ca a peut-être déjà été abordé mais il y a une chose qui n'est pas ou peu discutée. Vous l'avez peut-être fait entre mes multiples problématiques de connexion mais nous n'avons pas du tout discuté des données de pharmacovigilance. Il y a quand même des effets indésirables graves qui sont signalés.

**Pierre Cochat, le Président.-** Si, je trouve que les experts en ont beaucoup parlé, en les mettant vraiment au second plan. Ils ont parlé des neutropénies pour lesquelles l'explication était probablement mixte, liée à la brûlure grave et peut-être au produit. Or, quantitativement, c'est extrêmement faible.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Il y a des allergies sévères avec des dermatoses

bulleuses, il y a eu des méthémoglobinémies et je crois qu'il y a même eu des décès.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Il y a eu des décès mais on t'explique que c'est peut-être la brûlure qui a fait le décès et pas la FLAMMAZINE. On a toujours tendance, et je crois à être un petit peu pareil quand on croit à un produit, à minimiser les effets secondaires. Je pense quand même que si l'Agence a voulu revoir l'AMM, ce pour quelque chose. Ce n'est pas si fréquent de supprimer une AMM. Cela a été supprimé pour l'utilisation dermatologique, tout à fait à juste titre à cause de la pharmacovigilance. C'est vraiment sur l'insistance des brûlologues qu'on l'a laissé pour la brûlure mais ces effets secondaires existent et sont connus. J'espère simplement que dans dix ans, on ne reviendra pas nous dire que l'ANSM n'a pas fait son boulot parce qu'elle a laissé l'AMM à la brûlure.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Madame Bay parlait surtout du FLAMMACERIUM, pour les atteintes hématologiques.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** La méthémoglobinémie est spécifique au FLAMMACERIUM mais les neutropénies non, pas spécifiquement.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui mais elle a aussi dit que l'étiologie des neutropénies était un petit peu complexe à affirmer. Les Lillois ont dit la même chose.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Oui. Tu sais, c'est tout de même notre penchant, Pierre, de trouver que les effets secondaires ont d'autres explications que les médicaments que l'on aime bien. Dans 25 ans, lorsque l'on reverra les CAR T, pas nous, mais d'autres – on n'aura toujours pas plus de données et on sera dans la même situation que la FLAMMAZINE.

**Pierre Cochat, le Président.-** Etienne et Clémence seront encore là et ils nous diront. Je propose que l'on passe au vote. Mathilde a donné une petite précision : « l'argument du SMR suffisant sera plutôt le besoin que l'usage établi ». Oui, tout à fait.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui. Au regard de ce que vous avez discuté sur l'usage, ce n'est pas un critère. Les besoins, avec les alternatives, en seront davantage un et que l'on pourra argumenter comme ça.

**Pierre Cochat, le Président.-** Donc on vote SMR suffisant/insuffisant ou on démarre d'emblée sur le niveau de SMR.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** La demande du Ministère, c'est une réévaluation complète. Il faudra donc vous prononcer sur tous les critères réglementaires (ISP, SMR, ASMR). Le laboratoire ne revendique pas d'ISP. Il revendique un SMR faible et pour l'ASMR, il n'a aucune revendication.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord. Oui, mais il faut quand même que l'on lui en mette un.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** Il faut tout de même voter.

**Pierre Cochat, le Président.-** Alors on y va. On vote ISP, ASMR et SMR. Le Bureau propose un SMR faible et une ASMR V, sans ISP.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Let's go.

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

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Monsieur Lega et Monsieur Bonnet ne peuvent pas voter.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 22 votants. Le vote aboutit à 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR faible et 22 voix pour une ASMR de niveau V.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** On vous propose l'adoption sur table.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Comme c'est une réévaluation et que ce n'est pas un sujet majeur, c'est comme vous préférez.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** C'est raisonnable d'adopter sur table. Cela fera gagner du temps. C'est un dossier qui traîne depuis des mois.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Si cela ne met pas le chef de projet en difficulté. Est-ce que tu auras besoin d'une relecture ? Est-ce qu'il y a des points qui ne te semblent pas forcément clairs et qui nécessiteraient un au passage en CT dans l'écriture, ou pas ? A première vue ?

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Non. Je ferai relire par Bernard.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ok.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** Et le seul point, pour préciser à tout le monde, c'est que l'on a rajouté une portée de l'avis. Le FLAMMACERIUM dont vous avez parlé a le même principe actif et on va marquer dans l'avis qu'en tenant compte des arguments qui ont fondé l'avis de la FLAMMAZINE, la commission recommande que cet avis s'applique aux autres spécialités à base sulfadiazine argentique topiques dont la spécialité FLAMMACERIUM fait partie puisqu'elle est inscrite aux collectivités depuis 92. Vous n'avez pas eu l'occasion de revoir votre avis depuis 92.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Il faut aussi attirer l'attention sur le fait que laluset + a été déremboursé au niveau des dispositifs médicaux. C'est de l'acide hyaluronique + de la sulfadiazine argentique. Là, on risque d'être un petit peu en difficulté. Le labo risque de venir un contentieux sur le sujet parce qu'il n'y a pas d'homogénéité sur entre la CNEDiMTS et la CT sur le sujet. Je ne sais pas et je sou mets cela à votre réflexion mais vous verrez les gens compétents sur le sujet. Ca va poser un problème parce que laluset +, c'est de la FLAMMAZINE + de l'acide hyaluronique. Il avait été accepté en 2012 et déremboursé en 2018.

**Un intervenant.-** Sous forme de compresses.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Il y a une crème.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ok. On va repasser ce dossier, si cela ne vous ennuie pas. Il n'y a pas d'urgence à l'adopter sur table. Je vous propose de le repasser dans deux semaines.

**Valérie Garnier, membre de la CT.-** Surtout que si je peux compléter les propos de Bernard, laluset + n'est pas sur prescription médicale et donc en « vente libre » tandis que la

FLAMMAZINE est sur prescription médicale.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Il y a une grosse distorsion de traitement.

**Le chef de projet, membre de la CT.-** J'ai juste une petite remarque par rapport à la portée de l'avis. Étant donné que FLAMMACERIUM n'a pas strictement la même indication, je ne suis pas sûr que l'on puisse faire une portée de l'avis.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Écoutez, on va discuter de tout cela en interne.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Je suis désolé de ma mauvaise initiative.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il n'y a pas de souci mais je pense qu'on a besoin de se poser un petit peu plus. D'ailleurs, je voulais revenir sur le TECARTUS pour l'adoption sur table. De la même manière que vous l'avez proposé, je souhaiterais si vous vous en êtes d'accord qu'on la reporte à dans deux semaines. De la même manière, on a besoin de se poser sur deux ou trois aspects et de vous le resoumettre.

**Pierre Cochat, le Président.-** Pas de problème. Je propose que l'on passe à OXLUMO parce qu'on a un expert qui attend. Je me déporte tout seul pour ce dossier parce que j'ai un conflit d'intérêt. Je vais vous laisser et je compte sur Mathilde pour me faire rentrer. À tout à l'heure.

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