

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS
30 juin 2015

CONCLUSIONS

IALUSET, crème et compresse imprégnée

Demandeur : LABORATOIRES GENEVRIER SA (France)

Fabricant : LABORATOIRES GENEVRIER SA (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique de IALUSET dans le traitement des ulcères de jambe – l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie
Comparateur retenu :	Pansement hydrocolloïde DUODERM E (pris en charge sous la description générique des pansements hydrocolloïdes)
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la Commission du 29/04/2008, les données spécifiques suivantes ont été transmises : <u>Dereure et al. 2012</u> (170 patients) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de IALUSET (compresse) par rapport à DUODERM E dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56. <u>Humbert et al. 2012</u> (89 patients) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de IALUSET (compresse) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours. <u>Dereure et al. 2012</u> (101 patients) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité de IALUSET (crème) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Sans Objet
Modalités de prescription et d'utilisation :	Application quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée: – crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile ; – compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate. Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression)
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée avec précision

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

IALUSET crème :

- tube de 100g, (code ACL 3401076312351)
- tube de 25g (code ACL : 3401576312295)
- flacon pressurisé de 100g (code ACL 3401043259573)

IALUSET compresse :

- 10cm x10cm (code ACL 3401076312122)

01.2. CONDITIONNEMENT

IALUSET crème : conditionnement individuel non stérile

IALUSET compresse : conditionnement stérile par boîte de 10

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande de renouvellement concerne l'indication suivante : traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué est le pansement hydrocolloïde DUODERM E

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les pansements IALUSET ont été évalués pour la première fois par la Commission en 2008¹. La commission avait donné un avis favorable à leur inscription et attribué une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres pansements disponibles pour la prise en charge des ulcères de jambe.

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 16/07/2010 (Journal officiel du 07/08/2010) :

- Code LPP 1348550 : Pansement à base d'acide hyaluronique, GENEVRIER, IALUSET, les 10. Compresses imprégnées de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'acide hyaluronique (2 mg par compresse), IALUSET, boîte de 10 (10 cm x 10 cm).
- Code LPP 1360350 : Pansement à base d'acide hyaluronique, GENEVRIER, IALUSET, tube 100 g. Crème en tube de 100 g contenant 0,2 % d'acide hyaluronique, IALUSET.
- Code LPP 1335062 : Pansement à base d'acide hyaluronique, GENEVRIER, IALUSET, flacon pres. 100 g. Crème en flacon pressurisé de 100 g contenant 0,2 % d'acide hyaluronique, IALUSET.

¹ Avis de la Commission du 29/04/2008 relatif à IALUSET, crème à l'acide hyaluronique et compresse imprégnée d'acide hyaluronique. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 16/07/2010 relatif à l'inscription des pansements IALUSET de la société GENEVRIER au chapitre 3 du titre 1 de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 07/08/2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 19/05/2015]

- Code LPP 1380950 : Pansement à base d'acide hyaluronique, GENEVRIER, IALUSET, tube 25 g. Crème en tube de 25 g contenant 0,2 % d'acide hyaluronique, IALUSET.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par DERKA (n°0344), PAYS BAS

03.2. DESCRIPTION

IALUSET crème : le hyaluronate de sodium est dosé à 0,2 %.

IALUSET compresse : chaque compresse est imprégnée de 4g de crème de hyaluronate de sodium dosé à 0,05%, soit 2mg de composant actif. Chaque compresse est protégée sur ses deux faces par un film en polyéthylène/polypropylène.

03.3. FONCTION ASSURÉE

D'après le demandeur, IALUSET permettrait la création d'un milieu humide favorable à la cicatrisation.

03.4. ACTES ASSOCIÉS

Article 2 « pansements courants » :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
autre pansement	2	AMI ³ ou SFI ⁴

Article 3 « pansements lourds et complexes » :

Pansements lourds et complexes nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuses :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou SFI

³ AMI : Actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à application de la lettre clé AIS

⁴ SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

04 SERVICE RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 29/04/2008¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à un traitement non séquentiel des ulcères de jambe, sur la base des éléments suivants :

- Ortonne *et al.* 1996⁵ : 1 étude randomisée totalisant 51 patients suivis 21 jours (compresses imprégnées versus DEBRISAN)
- 3 études randomisées en double insu versus placebo (non publiées) :
 - Bruni *et al.* (crème et compresse, 100 patients suivis 28 jours)
 - Bresadola *et al.* (crème, 60 patients suivis 28 jours)
 - Galeone *et al.* (compresse, 50 patients suivis 21 jours)

La commission avait conditionné le renouvellement de l'inscription de IALUSET à la réalisation d'une étude comparant IALUSET à un pansement hydrocolloïde de référence dans les ulcères de jambe, sans distinction de phase de cicatrisation. La commission avait précisé que cette étude devrait respecter un schéma thérapeutique transposable à un traitement ambulatoire.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Trois études ont été apportées par le demandeur : Dereure *et al.* 2012⁶, Humbert *et al.* 2012⁷, Dereure *et al.* 2012⁸. Elles ont toutes les 3 été retenues. L'étude de Dereure *et al.* 2012⁸ a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription.

Dereure *et al.* 2012⁸ (IALUSET *versus* DUODERM E)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en simple aveugle totalisant 170 patients (Cf. annexe). L'objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité de IALUSET (compresse) par rapport à DUODERM E dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte.

Deux groupes de patients ont été étudiés pendant 56 jours ou jusqu'à cicatrisation complète :

- IALUSET compresse (0,05 % d'acide hyaluronique)
- DUODERM E compresse (pansement Hydrocolloïde)

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56. La borne de non-infériorité était fixée à 15%.

⁵ Ortonne JP. A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers J Dermatol Treat 1996;7:75-81.

⁶ Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a doubleblind RCT. J Wound Care. 2012 ; 21(3) : 131-139.

⁷ Humbert P, Mikosinki J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a doubleblind, randomised, controlled trial. Int Wound J. 2013; 10(2) : 159-166.

⁸ Dereure O, Mikosinki J, Zgota Z, Allaert FA. RCT to evaluate a hyaluronic acid containing gauze pad in leg ulcers of venous or mixed aetiology. J Wound Care 2012;21(11):539-547

Résultat du critère de jugement principal (analyse *Per Protocole*)

	IALUSET N= 72	DUODERM E N= 71	IC 95%
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56	73,61 %	71,83 %	[-0,128-0,164]

Commentaires

La non-infériorité de IALUSET par rapport à DUODERM E est confirmée. L'évaluation de la cicatrisation de la plaie a été faite par 2 évaluateurs en aveugle du traitement alloué.

Le critère de jugement principal ne permet cependant pas de conclure sur la cicatrisation complète des ulcères étudiés dans les deux groupes. Il s'agit d'une étude de non infériorité dont l'estimation du nombre de perdu de vue n'a pas été argumentée. Le bénéfice attendu en contrepartie de la perte d'efficacité consentie n'a pas été défini.

Humbert et al. 2012⁷

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 89 patients (Cf. annexe). L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la sécurité de IALUSET (compresse) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte.

Deux groupes de patients ont été traités pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète :

- IALUSET compresse (0,05 % d'acide hyaluronique)
- COMPARATEUR NEUTRE : compresse de même formulation que la compresse IALUSET mais sans acide hyaluronique

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours.

Résultat du critère de jugement principal (analyse intermédiaire faite en intention de traiter)

	IALUSET N= 45	COMPARATEUR NEUTRE N= 44	p
Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours $\pm$ écart-type	73 $\pm$ 4,6 %	46 $\pm$ 9,6 %	0,011

Commentaires

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont le comparateur est bien choisi (compresse de même formule et packaging que IALUSET mais sans acide hyaluronique). L'étude a été menée en double aveugle. Il s'agit d'une analyse intermédiaire prévue *a priori*.

Le critère principal de jugement (pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours) ne permet pas d'évaluer l'effet du traitement étudié sur la cicatrisation complète des plaies.

Dereure et al. 2012⁶

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 101 patients (Cf. annexe). L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de IALUSET (crème) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte. Deux groupes de patients ont été traités pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète :

- IALUSET crème (0,2 % d'acide hyaluronique)
- COMPARATEUR NEUTRE : crème de même formulation que la compresse IALUSET mais sans acide hyaluronique

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours.

Résultat du critère de jugement principal (analyse intermédiaire faite en intention de traiter)

	IALUSET N= 50	COMPARATEUR NEUTRE N= 51	p
Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours ± écart-type	39 ± 6 %	5 ± 9 %	0,002

Commentaires

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont le comparateur est bien choisi (compresse de même formule et packaging que IALUSET mais sans acide hyaluronique). L'étude a été menée en double aveugle. Il s'agit d'une analyse intermédiaire prévue *a priori*.

Le critère principal de jugement (pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours) ne permet pas d'évaluer l'effet du traitement étudié sur la cicatrisation complète des plaies.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

D'après le fabricant, les événements indésirables (EI) déclarés entre 2007 et 2014 sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

EI graves

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Eczéma	2*	-	-	-	-	-	1	1
Erysipèle	-	-	1	-	-	-	-	-
Allergie	-	-	-	-	-	1	1	-
Rash+ maculopapules prurineuses	-	-	-	-	-	-	1	-
Coloration de cicatrice	-	-	-	-	-	-	-	1
Œdème des lèvres	-	-	-	-	-	-	-	1

* : tests allergiques à IALUSET ou à l'un de ses composants positifs

El non graves

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Eczéma	1	1	2 [¥]	3	4	5	2	3
Allergie	-	-	2	2	2	-	2	9
Sensibilité à IALUSET	-	-	-	-	-	9	-	-
Rougeur	-	-	-	-	-	4	-	2 [§]
Hypersensibilité	-	-	-	-	1	-	-	3
Irritation	-	-	-	-	-	-	-	4
Dermatite	1	-	-	-	1 [£]	1	-	-
Réaction cutanée	-	-	-	-	2	-	1	-
Réaction inflammatoire	-	-	-	-	-	1	1	-
Cloque	-	-	-	-	-	2	-	-
Brûlure	-	-	-	-	-	-	-	2
Vertige	-	-	-	-	-	1	-	-
Erosion autour de plaie	-	-	-	-	-	1	-	-
Hypodermite + œdème	-	-	-	-	-	1	-	-
Décoloration de la peau	-	-	-	-	-	1	-	-
Réaction au site d'application	-	-	-	-	-	1	-	-
Vésicule	-	-	-	-	1	-	-	-
Eruption	-	-	-	-	-	1	-	-
Total	2	1	4	5	11	28	6	23

¥ : dont 1 associé à une phlyctène, £ : associée à inflammation + irritation, § : dont 1 associée à une irritation

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études relatives à IALUSET ont été fournies. Une étude contrôlée randomisée montre la non-infériorité de IALUSET compresse par rapport à DUODERM E en terme de pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à 56 jours. Deux études contrôlées randomisées rapportent une différence statistiquement significative entre IALUSET (compresse ou crème) et un comparateur neutre sur le pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours. La commission constate que les critères principaux de jugement étudiés ne permettent pas d'évaluer l'effet de IALUSET sur la cicatrisation complète des plaies. La commission attend des données en adéquation avec ses préconisations sur l'évaluation de la cicatrisation complète des plaies telles que définies dans le guide méthodologique sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements publié par la HAS en 2014⁹.

⁹ Guide méthodologique HAS : Choix méthodologique pour le développement clinique des pansements. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/guide_methodologique_17122013.pdf

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Selon les préconisations de la CNEDiMTS les indications des pansements pris en charge sur la LPPR, par indication, s'établit comme suit :

Indications		Pansements
Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates, Hydrogels
	Aiguë	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaseline
	Aiguë	Vaseline
Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces
Cas particuliers	Etiologie	
Peau fragile	Maladies bulleuses	Interfaces
Prévention de l'infection	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Plaie hémorragique	Toutes, et toujours la prise de greffe	Alginates
Epistaxis et autres saignements cutanés et muqueux	Trouble de l'hémostase	Coalgan®
Plaie malodorante	Cancers (ORL, peau et sein principalement)	Au charbon activé

Les pansements Hydrocolloïdes et en fibres de carboxyméthylcellulose (CMC) sont indiqués dans le traitement non séquentiel des plaies chroniques.

Au vu des données, la Commission estime que IALUSET a un intérêt dans la prise en charge des ulcères de jambe.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de IALUSET dans le traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Dans la majorité des cas, les plaies ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les plaies infectées peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La chronicité des plaies et l'aspect des cicatrices peuvent entraîner une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

Les ulcères de jambe sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données françaises concernant les ulcères de jambe sont peu nombreuses. Une enquête de prévalence des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques estime la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3%, et celle des ulcères de jambe à 1,6%¹⁰.

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe dans la population générale repose principalement sur des données internationales. Les résultats issus des études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997¹¹. Dans cette analyse, la prévalence dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63 000 à 502 000 personnes. Des données préliminaires d'une étude française de prévalence en ville montrent que les ulcères des membres inférieurs constituent le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, et plus de la moitié des plaies chroniques¹².

Une analyse menée par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France¹³.

04.2.3. IMPACT

Les pansements de la gamme IALUSET répondent à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Les pansements ont un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des ulcères de jambe.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : Traitement non séquentiel des ulcères de jambe

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet

¹⁰ Caron-Mazet J et al. Enquête de prévalence et des pratiques de prise en charge des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques du Haut-Rhin. Ann Dermatol Venerol 2007;134(8):645-51.

¹¹ Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Venerol 2002;129(10-C2):1225-6.

¹² B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

¹³ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2014/data/catalogue.pdf>

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Application quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée:

- crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile ;
- compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate.

Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression)

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le pansement hydrocolloïde DUODERM E au regard de l'indication superposable à celle de IALUSET.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques fournies montre la non-infériorité de IALUSET compresse par rapport à DUODERM E en terme de pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à 56 jours.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport au pansement hydrocolloïde DUODERM E.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles n'ont pas permis d'identifier l'incidence de l'ensemble des ulcères dans la population française.

Les données épidémiologiques suivantes sont rapportées à titre informatif (Cf paragraphe épidémiologie de la pathologie):

La prévalence des ulcères de jambe dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63 000 à 502 000 personnes¹¹.

Une analyse menée par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France¹³.

La population cible de l'ensemble des pansements IALUSET, ne peut être estimée. A titre informatif, 63 000 à 502 000 patients sont atteints d'ulcère de jambe en France.

ANNEXE I

DONNÉES CLINIQUES

Etude Dereure et al. 2012	
Référence	Dereure O, Mikosinki J, Zgota Z, Allaert FA. RCT to evaluate a hyaluronic acid containing gauze pad in leg ulcers of venous or mixed aetiology. J Wound Care 2012;21(11):539-547
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée simple aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusion entre septembre et décembre 2009
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du pansement IALUSET compresse par rapport au pansement DUODERM E dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – patient avec un ou plusieurs ulcères de jambe veineux ou mixte (artério-veineux) – Ayant eu un Doppler veineux et artériel depuis moins de 6 mois montrant des séquelles postphlébitiques (thrombose résiduelle) et/ou un retour de flux superficiel ou profond dans le système veineux et/ou des antécédents documentés de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou présence d'un syndrome post-thrombotique cliniquement patent avec œdème chronique et lipodermatosclérose, – ancienneté de l'ulcère comprise entre 2 mois et 4 ans – surface de l'ulcère comprise entre 5 et 40 cm², sans tissu nécrotique – plaie permettant le port d'une compression adaptée – pour les patients ambulatoires : port quotidien d'une compression adaptée – n'ayant pas reçu de traitement local à base d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédant l'inclusion, – Avec un index de pression systolique à la cheville et au bras ≥ 0.8 mesuré au Doppler Critères de non inclusion : – ulcère non vasculaire ou dû à une cause générale
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique. 20 centres : 4 en France et 16 en Pologne
Produits étudiés	Deux groupes de patients : – IALUSET compresse (0,05 % d'acide hyaluronique) pendant 56 jours ou jusqu'à cicatrisation complète – DUODERM E compresse pendant 56 jours ou jusqu'à cicatrisation complète Rythme de changement des pansements – IALUSET : tous les jours – DUODERM E : tous les 2 à 3 jours Pansement recouvert d'une compression adaptée dans les deux groupes Antalgique systémique autorisé mais devait être arrêté au moins 10 heures avant chaque visite Antibiotique systémique autorisé
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56 (évaluation sur calques par 2 expérimentateurs, en aveugle du traitement alloué)
Critères de jugement secondaires	– Pourcentage de réduction de la surface de la plaie (calques stériles) à J14, J28 et J56 – Evaluation de l'intensité de la douleur (échelle EVA) à J14, J28 et J56 – Evaluation de l'aspect/nature de la plaie (pourcentage de tissu nécrotique, fibrineux et de granulation) à J14, J28 et J56 – Pourcentage de plaies complètement cicatrisées (épithélisation complète) à J14, J28 et J56
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir des hypothèses suivantes : – Réduction de la taille de la plaie de 40% chez 50% des patients dans le groupe DuoDERM E après 56 jours de traitement,

	– Borne de non infériorité fixée à 15%. Pour un $\alpha = 0,05\%$ et une puissance de 90%, en prenant compte une perte de 20% de patients pour sortie prématurée, le calcul de la taille de l'échantillon est de 85 patients par bras, soit 170 patients au total.																																																
Méthode de randomisation	Les traitements ont été attribués selon une liste de randomisation stratifiée par centre et équilibrée par bloc de 4.																																																
Méthode d'analyse des résultats	Etude de non infériorité Analyse du critère principal : PP Analyse des critères secondaires : ITT L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les critères principaux et secondaires entre les deux groupes Méthode de gestion des perdus de vue : dernière observation reportée prospectivement Patient avec plusieurs ulcères : un seul ulcère choisi par l'investigateur (ulcère le plus ancien qui soit en accord avec les critères d'inclusion) Déviation majeure au protocole (déviation ayant un impact sur l'analyse de l'efficacité)																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	ITT (170 patients) – IALUSET : 85 patients dont 13 patients sortis d'étude [pas en accord avec les critères d'inclusion (n=6) et déviation majeure au protocole (n=7)] – DUODERM-E : 85 patients dont 14 patients sortis d'étude [pas en accord avec les critères d'inclusion (n=6) et déviation majeure au protocole (n=8)] PP (143 patients) – IALUSET : 72 patients – DUODERM-E: 71 patients																																																
Durée du suivi	56 jours																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>IALUSET (n=72)</td><td>DUODERM E (n=71)</td><td>p</td></tr><tr><td>Femme, n (%)</td><td>44 (61%)</td><td>42 (59%)</td><td>0,8112</td></tr><tr><td>Age moyen $\pm$ ET (année)</td><td>64,2 $\pm$ 14,4</td><td>68,5 $\pm$ 13,1</td><td>0,0673</td></tr><tr><td>IMC moyenne $\pm$ ET (kg/m²)</td><td>30,1 $\pm$ 5,5</td><td>28,7 $\pm$ 4,5</td><td>0,0923</td></tr><tr><td>Nombre total d'ulcères rapportés, n (%)</td><td></td><td></td><td>0,3872</td></tr><tr><td>1 ulcère</td><td>59 (82 %)</td><td>54 (76%)</td><td></td></tr><tr><td>≥ 2 ulcères</td><td>13 (18 %)</td><td>17 (24 %)</td><td></td></tr><tr><td>Ancienneté de l'ulcère, mois $\pm$ ET</td><td>16,5 $\pm$ 13</td><td>20,8 $\pm$ 14,7</td><td>0,0680</td></tr><tr><td>Proportion de tissu fibrineux $\pm$ ET, %</td><td>32,2 $\pm$ 23,2</td><td>33,5 $\pm$ 25,2</td><td>0,7489</td></tr><tr><td>Proportion de tissu de granulation $\pm$ ET, %</td><td>67,8 $\pm$ 23,2</td><td>66,5 $\pm$ 25,2</td><td>0,7489</td></tr><tr><td>Surface de l'ulcère cible $\pm$ ET, cm²</td><td>14,4 $\pm$ 9</td><td>15,8 $\pm$ 9,5</td><td>0,3710</td></tr><tr><td>Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) $\pm$ ET</td><td>29,3 $\pm$ 25</td><td>29,7 $\pm$ 24,9</td><td>0,9108</td></tr></table>		IALUSET (n=72)	DUODERM E (n=71)	p	Femme, n (%)	44 (61%)	42 (59%)	0,8112	Age moyen $\pm$ ET (année)	64,2 $\pm$ 14,4	68,5 $\pm$ 13,1	0,0673	IMC moyenne $\pm$ ET (kg/m ²)	30,1 $\pm$ 5,5	28,7 $\pm$ 4,5	0,0923	Nombre total d'ulcères rapportés, n (%)			0,3872	1 ulcère	59 (82 %)	54 (76%)		≥ 2 ulcères	13 (18 %)	17 (24 %)		Ancienneté de l'ulcère, mois $\pm$ ET	16,5 $\pm$ 13	20,8 $\pm$ 14,7	0,0680	Proportion de tissu fibrineux $\pm$ ET, %	32,2 $\pm$ 23,2	33,5 $\pm$ 25,2	0,7489	Proportion de tissu de granulation $\pm$ ET, %	67,8 $\pm$ 23,2	66,5 $\pm$ 25,2	0,7489	Surface de l'ulcère cible $\pm$ ET, cm ²	14,4 $\pm$ 9	15,8 $\pm$ 9,5	0,3710	Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) $\pm$ ET	29,3 $\pm$ 25	29,7 $\pm$ 24,9	0,9108
		IALUSET (n=72)	DUODERM E (n=71)	p																																													
	Femme, n (%)	44 (61%)	42 (59%)	0,8112																																													
	Age moyen $\pm$ ET (année)	64,2 $\pm$ 14,4	68,5 $\pm$ 13,1	0,0673																																													
	IMC moyenne $\pm$ ET (kg/m ²)	30,1 $\pm$ 5,5	28,7 $\pm$ 4,5	0,0923																																													
	Nombre total d'ulcères rapportés, n (%)			0,3872																																													
	1 ulcère	59 (82 %)	54 (76%)																																														
	≥ 2 ulcères	13 (18 %)	17 (24 %)																																														
	Ancienneté de l'ulcère, mois $\pm$ ET	16,5 $\pm$ 13	20,8 $\pm$ 14,7	0,0680																																													
	Proportion de tissu fibrineux $\pm$ ET, %	32,2 $\pm$ 23,2	33,5 $\pm$ 25,2	0,7489																																													
Proportion de tissu de granulation $\pm$ ET, %	67,8 $\pm$ 23,2	66,5 $\pm$ 25,2	0,7489																																														
Surface de l'ulcère cible $\pm$ ET, cm ²	14,4 $\pm$ 9	15,8 $\pm$ 9,5	0,3710																																														
Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) $\pm$ ET	29,3 $\pm$ 25	29,7 $\pm$ 24,9	0,9108																																														
ET : Ecart-type																																																	

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56 (analyse en PP) : <table><tr><td>IALUSET N= 72</td><td>DUADERM E N= 71</td><td>IC 95%</td></tr><tr><td>73,61 %</td><td>71,83 %</td><td>[-0,128-0,164]</td></tr></table> Valeurs des pourcentages issues du dossier fabricant	IALUSET N= 72	DUADERM E N= 71	IC 95%	73,61 %	71,83 %	[-0,128-0,164]																																	
IALUSET N= 72	DUADERM E N= 71	IC 95%																																						
73,61 %	71,83 %	[-0,128-0,164]																																						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Valeur non renseignées																																							
Evénements indésirables	<table><tr><td></td><td>IALUSET (n=85)</td><td>DUODERM E (n=85)</td></tr><tr><td colspan="3">Els locaux (n)</td></tr><tr><td>Saignement au site d'application</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Hypersensibilité au site d'application</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Prurit au site d'application</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Chaleur au site d'application</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Aggravation de l'état de la plaie</td><td>1 (2,8%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Complication liée à la procédure</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Complication liée à la plaie</td><td>3 (8,3%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>Hémorragie de la plaie</td><td>1 (2,8%)</td><td>0 (0,0%)</td></tr><tr><td>Sécrétion de la plaie</td><td>0 (0,0%)</td><td>7 (17%)</td></tr><tr><td>Els non locaux</td><td>31 (86%)</td><td>27 (66%)</td></tr><tr><td>Total</td><td>36 (100%)</td><td>41 (100%)</td></tr></table>		IALUSET (n=85)	DUODERM E (n=85)	Els locaux (n)			Saignement au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)	Hypersensibilité au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)	Prurit au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)	Chaleur au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)	Aggravation de l'état de la plaie	1 (2,8%)	1 (2,4%)	Complication liée à la procédure	0 (0,0%)	1 (2,4%)	Complication liée à la plaie	3 (8,3%)	1 (2,4%)	Hémorragie de la plaie	1 (2,8%)	0 (0,0%)	Sécrétion de la plaie	0 (0,0%)	7 (17%)	Els non locaux	31 (86%)	27 (66%)	Total	36 (100%)	41 (100%)
	IALUSET (n=85)	DUODERM E (n=85)																																						
Els locaux (n)																																								
Saignement au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)																																						
Hypersensibilité au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)																																						
Prurit au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)																																						
Chaleur au site d'application	0 (0,0%)	1 (2,4%)																																						
Aggravation de l'état de la plaie	1 (2,8%)	1 (2,4%)																																						
Complication liée à la procédure	0 (0,0%)	1 (2,4%)																																						
Complication liée à la plaie	3 (8,3%)	1 (2,4%)																																						
Hémorragie de la plaie	1 (2,8%)	0 (0,0%)																																						
Sécrétion de la plaie	0 (0,0%)	7 (17%)																																						
Els non locaux	31 (86%)	27 (66%)																																						
Total	36 (100%)	41 (100%)																																						

89Référence	Etude Humbert et al. 2012 Humbert P, Mikosinki J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a doubleblind, randomised, controlled trial. Int Wound J. 2013 ; 10(2) : 159-166 Epub 2012 Mar 8.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusion entre novembre 2007 et novembre 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de IALUSET (compresse) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion (principaux): – patient avec un ou plusieurs ulcères d'origine variqueuse ou mixte d'une ancienneté comprise entre 2 mois et 4 ans – surface comprise entre 5 et 40 cm², sans tissu nécrotique – ayant eu un Doppler veineux et artériel depuis moins de 6 mois montrant des séquelles postphlébitiques (thrombose résiduelle) et/ou un retour de flux superficiel ou profond dans le système veineux et/ou des antécédents documentés de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou présence d'un syndrome post-thrombotique cliniquement patent avec œdème chronique et lipodermatosclérose, – n'ayant pas reçu de traitement local à base d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédant l'inclusion, – avec un index de pression systolique à la cheville/au bras ≥ 0.8 mesuré au Doppler, – pour les patients ambulatoires : port quotidien d'une compression adaptée – patient avec une compression adaptée portée pendant toute la durée de l'étude Critère d'exclusion (principal) : – patient ayant un ulcère d'origine non vasculaire
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique (29 centres : 18 en France, 8 en Pologne et 3 au Maroc). Patients ambulatoires ou hospitalisés
Produits étudiés	Deux groupes de patients : – IALUSET compresse (0,05 % d'acide hyaluronique) pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète – COMPARATEUR NEUTRE : compresse de même formulation que la compresse IALUSET mais sans acide hyaluronique pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète Pansements changés tous les jours dans les deux groupes. Antalgique systémique autorisé mais devait être arrêté au moins 10 heures avant chaque visite Antibiotique systémique autorisé
Critère de jugement principal	Pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours (évaluation sur calques par 2 expérimentateurs, en aveugle du traitement alloué)
Critères de jugement secondaires	– Pourcentage de réduction de la surface de la plaie (calques stériles) à J15, J30 et J60 – Evaluation de l'intensité de la douleur (échelle EVA) – Evaluation de l'aspect/nature de la plaie (pourcentage de tissu nécrotique, fibrineux et de granulation) – Pourcentage de plaie complètement cicatrisée
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir des hypothèses suivantes : – Différence de 20% entre les pourcentages de réduction de la surface de la plaie entre les deux groupes, – Déviation standard de 40 % de réduction de la plaie. Pour un $\alpha = 0,05\%$, une puissance de 90% et en prenant en compte une perte de 10% de patients pour sortie prématurée d'essai, le calcul de la taille de l'échantillon est de 70 patients par groupe soit 140 patients au total. Analyse intermédiaire prévue <i>a priori</i> à 80 patients

Méthode de randomisation	Les traitements ont été attribués selon une liste de randomisation équilibrée par bloc de 4.																														
Méthode d'analyse des résultats	Etude de supériorité de IALUSET par rapport au COMPARATEUR NEUTRE L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les critères de jugement entre les deux groupes Analyse en ITT et en PP (patients ayant reçu 45 jours de traitement sans déviation majeure au protocole) Evaluation de la plaie en aveugle du traitement alloué Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si la taille de l'échantillon théorique était inférieur à 5). Méthode de gestion des perdus de vue : dernière observation reportée prospectivement																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	89 patients (analyse intermédiaire) – ITT : - IALUSET : 45 patients - COMPARATEUR NEUTRE : 44 patients – PP - IALUSET : 38 patients - COMPARATEUR NEUTRE : 34 patients Déviation majeure au protocole : 17 patients																														
Durée du suivi	60 jours																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>IALUSET (n=45)</td><td>COMPARATEUR NEUTRE (n=44)</td></tr><tr><td>Femme, n (%)</td><td>20 (44,4%)</td><td>24 (54,5%)</td></tr><tr><td>Age moyen ± ET (année)</td><td>59,4 ± 2,5</td><td>64,1 ± 2,7</td></tr><tr><td>IMC moyenne ± ET (kg/m²)</td><td>30,3 ± 0,7</td><td>29 ,3 ± 1,1</td></tr><tr><td>Nombre total d'ulcère rapportés, n (%) 1 ulcère ≥ 2 ulcères</td><td>28 (62,2 %) 17 (37,8 %)</td><td>25 (56,8%) 19 (43,2 %)</td></tr><tr><td>Ancienneté de l'ulcère, mois (écart) Nbre de données manquantes</td><td>12,4 ± 12,3 8</td><td>12,8 ± 12,2 2</td></tr><tr><td>Proportion de tissu fibrineux ± ET, %</td><td>32,4 ± 4,4</td><td>40,4 ± 4,9</td></tr><tr><td>Proportion de tissu de granulation ± ET, %</td><td>66,9 ± 4,4</td><td>62,9 ± 4,7</td></tr><tr><td>Surface de l'ulcère cible ± ET, cm²</td><td>13,8 ± 1,3</td><td>12,9 ± 1,3</td></tr></table> ET : écart-type					IALUSET (n=45)	COMPARATEUR NEUTRE (n=44)	Femme, n (%)	20 (44,4%)	24 (54,5%)	Age moyen ± ET (année)	59,4 ± 2,5	64,1 ± 2,7	IMC moyenne ± ET (kg/m ²)	30,3 ± 0,7	29 ,3 ± 1,1	Nombre total d'ulcère rapportés, n (%) 1 ulcère ≥ 2 ulcères	28 (62,2 %) 17 (37,8 %)	25 (56,8%) 19 (43,2 %)	Ancienneté de l'ulcère, mois (écart) Nbre de données manquantes	12,4 ± 12,3 8	12,8 ± 12,2 2	Proportion de tissu fibrineux ± ET, %	32,4 ± 4,4	40,4 ± 4,9	Proportion de tissu de granulation ± ET, %	66,9 ± 4,4	62,9 ± 4,7	Surface de l'ulcère cible ± ET, cm ²	13,8 ± 1,3	12,9 ± 1,3
	IALUSET (n=45)	COMPARATEUR NEUTRE (n=44)																													
Femme, n (%)	20 (44,4%)	24 (54,5%)																													
Age moyen ± ET (année)	59,4 ± 2,5	64,1 ± 2,7																													
IMC moyenne ± ET (kg/m ²)	30,3 ± 0,7	29 ,3 ± 1,1																													
Nombre total d'ulcère rapportés, n (%) 1 ulcère ≥ 2 ulcères	28 (62,2 %) 17 (37,8 %)	25 (56,8%) 19 (43,2 %)																													
Ancienneté de l'ulcère, mois (écart) Nbre de données manquantes	12,4 ± 12,3 8	12,8 ± 12,2 2																													
Proportion de tissu fibrineux ± ET, %	32,4 ± 4,4	40,4 ± 4,9																													
Proportion de tissu de granulation ± ET, %	66,9 ± 4,4	62,9 ± 4,7																													
Surface de l'ulcère cible ± ET, cm ²	13,8 ± 1,3	12,9 ± 1,3																													
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours ± écart-type (analyse en ITT) <table><tr><td>IALUSET N= 45</td><td>COMPARATEUR NEUTRE N= 44</td><td>p</td></tr><tr><td>73 ± 4,6 %</td><td>46 ± 9,6 %</td><td>0,011</td></tr></table>				IALUSET N= 45	COMPARATEUR NEUTRE N= 44	p	73 ± 4,6 %	46 ± 9,6 %	0,011																					
IALUSET N= 45	COMPARATEUR NEUTRE N= 44	p																													
73 ± 4,6 %	46 ± 9,6 %	0,011																													
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie, % <table><tr><td></td><td>IALUSET</td><td>COMPARATEUR NEUTRE</td><td>p</td></tr><tr><td>J15</td><td>40</td><td>29</td><td>NR</td></tr><tr><td>J30</td><td>64</td><td>36</td><td>0,012</td></tr><tr><td>J45</td><td>73</td><td>46</td><td>0,011</td></tr><tr><td>J60</td><td>77</td><td>52</td><td>0.036</td></tr></table>					IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	p	J15	40	29	NR	J30	64	36	0,012	J45	73	46	0,011	J60	77	52	0.036							
	IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	p																												
J15	40	29	NR																												
J30	64	36	0,012																												
J45	73	46	0,011																												
J60	77	52	0.036																												

	Evolution de l'intensité moyenne de la douleur, mm			
		IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	p
	J0	33,2 ± 3,7	33,4 ± 4	NR
	J30	12,4 ± 2,6	22,8 ± 3,8	0,026
	J60	11,5 ± 2,8	13,7 ± 2,9	NR
	Proportion d'ulcères complètement cicatrisés, %			
		IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	p
	J15	2,3 %	0 %	NR
	J30	13,3 %	7 %	NR
	J45	31,1 %	9,3 %	0,011
	J60	37,8 %	16,3 %	0,024
Pourcentage de tissu fibrineux pas statistiquement différent entre les groupes à J15, J30, J45 et J60.				
Evénements indésirables		IALUSET (n=45)	COMPARATEUR NEUTRE (n=44)	
	Els locaux (n)			
	Complication liée à la plaie	1 (5,9%)	4 (12,9%)	
	Sécrétion de la plaie	0 (0,0%)	3 (9,7%)	
	Eczéma au site d'application	1 (5,9%)	0 (0%)	
	Erysipèle	1 (5,9%)	1 (3,2%)	
	Hémorragie de la plaie	1 (5,9%)	1 (3,2%)	
	Infection de la plaie	1 (5,9%)	0 (0%)	
	Erythème au site d'application	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
	Prurit au site d'application	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
	Inflammation de la plaie	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
	Phlébite	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
	Els non locaux	12 (70,5%)	18 (56,6%)	
	Total	17 (100%)	31 (100%)	

Référence	Etude Dereure et al. 2012 Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a doubleblind RCT. J Wound Care. 2012 ; 21(3) : 131-139.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusion entre juin 2007 et novembre 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de IALUSET (crème) par rapport à un comparateur neutre dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion (principaux): – patient avec un ou plusieurs ulcères d'origine variqueuse ou mixte d'une ancienneté comprise entre 2 mois et 4 ans – surface comprise entre 5 et 40 cm², sans tissu nécrotique – ayant eu un Doppler veineux et artériel depuis moins de 6 mois montrant des séquelles postphlébitiques (thrombose résiduelle) et/ou un retour de flux superficiel ou profond dans le système veineux et/ou des antécédents documentés de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou présence d'un syndrome post-thrombotique cliniquement patent avec œdème chronique et lipodermatosclérose, – n'ayant pas reçu de traitement local à base d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédant l'inclusion, – avec un index de pression systolique à la cheville/au bras ≥ 0.8 mesuré au Doppler, – pour les patients ambulatoires : port quotidien d'une compression adaptée Critère d'exclusion (principal) : – patient présentant un ulcère d'origine non vasculaire
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique (24 centres : 17 en France et 7 en Pologne). Patients ambulatoires ou hospitalisés
Produits étudiés	Deux groupes de patients : – IALUSET crème (0,2 % d'acide hyaluronique) pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète – COMPARATEUR NEUTRE : Crème de même formulation que la Crème IALUSET mais sans acide hyaluronique pendant 60 jours ou jusqu'à cicatrisation complète Application quotidienne de IALUSET et du COMPARATEUR NEUTRE Antalgique systémique autorisé mais devait être arrêté au moins 10 heures avant chaque visite Antibiotique systémique autorisé Cicatrisation complète : épidermisation complète de la plaie sans drainage
Critère de jugement principal	Pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 45 jours (évaluation sur calques par 2 expérimentateurs, en aveugle du traitement alloué)
Critères de jugement secondaires	– Pourcentage de réduction de la surface de la plaie (calques stériles) à J15, J30 et J60 – Evaluation de l'intensité de la douleur (échelle EVA) à J15, J30, J45 et J60 – Evaluation de l'aspect/nature de la plaie (pourcentage de tissu nécrotique, fibrineux et de granulation) à J15, J30, J45 et J60
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir des hypothèses suivantes : – Différence de 20% entre les pourcentages de réduction de la surface de la plaie entre les deux groupes, – Déviation standard de 40 % de réduction de la plaie. Pour un $\alpha = 0,05\%$, une puissance de 90% et en prenant en compte une perte de 10% de patients pour sortie prématurée d'essai, le calcul de la taille de l'échantillon est de 70 patients par groupe soit 140 patients au total. Analyse intermédiaire prévue <i>a priori</i> à 80 patients
Méthode de randomisation	Les traitements ont été attribués selon une liste de randomisation équilibrée par bloc de 4.
Méthode d'analyse des résultats	Etude de supériorité de IALUSET par rapport au COMPARATEUR NEUTRE L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les critères principaux et secondaires entre les deux groupes Analyse en ITT et en PP

	Patient avec plusieurs ulcères : un seul ulcère choisi par l'investigateur (celui qui est le plus en accord avec les critères d'inclusion) Evaluation de la plaie en aveugle du traitement alloué Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si la taille de l'échantillon théorique était inférieur à 5). Méthode de gestion des perdus de vue : dernière observation reportée prospectivement																																								
RESULTATS																																									
Nombre de sujets analysés	101 patients (analyse intermédiaire) – IALUSET crème : 50 patients dont 12 patients avec déviation majeure au protocole (analyse PP = 38 patients dont 3 sortis d'étude) – COMPARATEUR NEUTRE : 51 patients dont 14 patients avec déviation majeure au protocole (analyse PP = 37 patients dont 5 sortis d'étude) Déviation majeure au protocole : déviation ayant un impact sur l'analyse de l'efficacité																																								
Durée du suivi	60 jours																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>IALUSET (n=50)</td><td>COMPARATEUR NEUTRE (n=51)</td></tr><tr><td>Femme, n (%)</td><td>27 (54%)</td><td>29 (57%)</td></tr><tr><td>Age ± ET (année)</td><td>68,6 ± 12,4</td><td>69,7 ± 14,7</td></tr><tr><td>IMC ± ET (kg/m²)</td><td>29,0 ± 5,3</td><td>28,3 ± 5,7</td></tr><tr><td>Nombre total d'ulcère rapportés, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>1 ulcère</td><td>33 (66 %)</td><td>37 (73%)</td></tr><tr><td>≥ 2 ulcères</td><td>17 (34 %)</td><td>14 (28 %)</td></tr><tr><td>Ancienneté de l'ulcère, mois (écart)</td><td>7,5 (1-48)</td><td>9 (2-42)</td></tr><tr><td>Nbre de données manquantes</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>Proportion de tissu fibrineux ± ET, %</td><td>40,9 ± 23,6</td><td>44,0 ± 22,0</td></tr><tr><td>Proportion de tissu de granulation ± ET, %</td><td>59,1 ± 23,6</td><td>56,0 ± 22,0</td></tr><tr><td>Surface de l'ulcère cible (écart), cm²</td><td>11,1 (2,8-39,3)</td><td>11,7 (3,67-41,1)</td></tr><tr><td>Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) ± ET</td><td>23,0 ± 26,0</td><td>26,6 ± 29,1</td></tr></table>			IALUSET (n=50)	COMPARATEUR NEUTRE (n=51)	Femme, n (%)	27 (54%)	29 (57%)	Age ± ET (année)	68,6 ± 12,4	69,7 ± 14,7	IMC ± ET (kg/m ²)	29,0 ± 5,3	28,3 ± 5,7	Nombre total d'ulcère rapportés, n (%)			1 ulcère	33 (66 %)	37 (73%)	≥ 2 ulcères	17 (34 %)	14 (28 %)	Ancienneté de l'ulcère, mois (écart)	7,5 (1-48)	9 (2-42)	Nbre de données manquantes	8	6	Proportion de tissu fibrineux ± ET, %	40,9 ± 23,6	44,0 ± 22,0	Proportion de tissu de granulation ± ET, %	59,1 ± 23,6	56,0 ± 22,0	Surface de l'ulcère cible (écart), cm ²	11,1 (2,8-39,3)	11,7 (3,67-41,1)	Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) ± ET	23,0 ± 26,0	26,6 ± 29,1
		IALUSET (n=50)	COMPARATEUR NEUTRE (n=51)																																						
	Femme, n (%)	27 (54%)	29 (57%)																																						
	Age ± ET (année)	68,6 ± 12,4	69,7 ± 14,7																																						
	IMC ± ET (kg/m ²)	29,0 ± 5,3	28,3 ± 5,7																																						
	Nombre total d'ulcère rapportés, n (%)																																								
	1 ulcère	33 (66 %)	37 (73%)																																						
	≥ 2 ulcères	17 (34 %)	14 (28 %)																																						
	Ancienneté de l'ulcère, mois (écart)	7,5 (1-48)	9 (2-42)																																						
	Nbre de données manquantes	8	6																																						
Proportion de tissu fibrineux ± ET, %	40,9 ± 23,6	44,0 ± 22,0																																							
Proportion de tissu de granulation ± ET, %	59,1 ± 23,6	56,0 ± 22,0																																							
Surface de l'ulcère cible (écart), cm ²	11,1 (2,8-39,3)	11,7 (3,67-41,1)																																							
Intensité de la douleur (EVA 0–100 mm) ± ET	23,0 ± 26,0	26,6 ± 29,1																																							
ET : écart-type																																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 45 jours ± écart-type (analyse en ITT) :																																								
	<table><tr><td>IALUSET N= 50</td><td>COMPARATEUR NEUTRE N= 51</td><td>p</td></tr><tr><td>39 ± 6 %</td><td>5 ± 9 %</td><td>0,002</td></tr></table>		IALUSET N= 50	COMPARATEUR NEUTRE N= 51	p	39 ± 6 %	5 ± 9 %	0,002																																	
IALUSET N= 50	COMPARATEUR NEUTRE N= 51	p																																							
39 ± 6 %	5 ± 9 %	0,002																																							

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie, %			
		IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	
	J15	27	6	
	J30	33	11	
	J45	39	5	
	J60	39	5	
	Différence statistiquement significative entre les groupes, valeur de p NR			
	Intensité moyenne de la douleur, mm			
		IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	
	J1	23	26,6	
	J15	18,6	24,6	
	J30	13,5	25,1	
	J45	13,1	27,4	
	J60	11,6	21,6	
	Ulcères complètement cicatrisés à J60, n			
	IALUSET	COMPARATEUR NEUTRE	p	
	3	4	NS	
	Pourcentages de tissu fibrineux et de granulation pas statistiquement différents entre les groupes à J15, J30, J45 et J60.			
Evénements indésirables		IALUSET (n=50)	COMPARATEUR NEUTRE (n=51)	Relation au traitement (n=101)
	Brûlure au site d'application	1 (2,9%)	2 (4,8%)	3 (8,0%)
	Eczéma au site d'application	1 (2,9%)	4 (9,5%)	5 (13,0%)
	Erythème au site d'application	4 (11,0%)	2 (4,8%)	6 (15,0%)
	Douleur au site d'application	2 (5,7%)	2 (4,8%)	3 (8,0%)
	Aggravation	2 (5,7%)	1 (2,4%)	3 (8,0%)
	Inconfort	0 (0,0%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)
	Excoriation	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Maux de tête	0 (0,0%)	4 (9,5%)	0 (0,0%)
	Jambe écrasée	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Douleur à l'extrémité	4 (11,0%)	1 (2,4%)	3 (8,0%)
	Prurit	0 (0,0%)	3 (7,1%)	3 (8,0%)
	Autre	17 (49,0%)	20 (48,0%)	13 (32,0%)
	Total	35 (100%)	42 (100%)	39 (100%)