

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE****AVIS DE LA CNEDiMTS**

15 janvier 2019

Faisant suite à l'examen du 20/11/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 04/12/2018

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 15/01/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 15/01/2019.

CONCLUSIONS**EPISIL**, solution orale

Demandeur : ETHYPHARM (France)

Fabricant : CAMURUS AB (Suède)

Référence : ACL6034582

Indication revendiquée :	Traitement symptomatique de la douleur associée aux mucites orales causées par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de la solution orale EPISIL.

Données analysées :	Données non spécifiques : L'étude HS-05-161 est une étude pilote multicentrique, prospective, comparative incluant 38 patients recevant une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou ayant provoqué une mucite orale de grade supérieur à 2. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet analgésique de la solution CAM2028 associée à du benzydamine à la solution CAM2028 seule.
---------------------	--

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

La demande d'inscription porte sur la solution orale en flacon de 10 ml, référence ACL6034582.

01.2. CONDITIONNEMENT

Il s'agit d'un conditionnement unitaire.

La solution orale EPISIL est conditionnée dans un flacon en verre ambré équipé d'une pompe doseuse manuelle (0,15 ml par pression).

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement symptomatique de la douleur associée aux mucites orales causées par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le traitement antalgique topique des douleurs associées aux mucites.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la solution orale EPISIL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

EPISIL est une solution orale composée principalement de lipides, sans conservateur, contenue dans un flacon pompe multidoses de 10 ml.

La composition de la solution d'EPISIL est la suivante :

Composant	Proportion
- dioléate de glycérol	53,3%
- phosphatidylcholine (lécithine de soja)	28,7%
- éthanol	10%
- propylène glycol	5%
- polysorbate 80	non renseignée
- huile essentielle de menthe poivrée	non renseignée

03.3. FONCTION ASSUREE

La solution orale EPISIL agit par recouvrement de la muqueuse buccale par un film adhérent destiné à agir comme une barrière protectrice.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIEE

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données fournies par le demandeur sont :

- Une étude non spécifique **HSA-05-161 (Hadjieva et al 2014)**^{1,2}
- 4 recommandations de bonnes pratiques cliniques : Il s'agit des recommandations de l'**UKOMIC**³ (*UK Oral Mucositis in Cancer Group*) (mai 2015), l'**EOCC**⁴ (*European Oral Care in Cancer Group*) (2017), l'**AFSOS**⁵ (*Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support*) (décembre 2015) et de celle de la **MASCC/ISOO**⁶ (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology*), (mai 2014).

Ces recommandations n'ont pas été retenues, soit parce qu'elles ne rapportent pas la méthodologie (UKOMIC, l'EOCC et l'AFSOS) ou parce qu'elles ne portent pas sur la solution orale EPISIL.

L'étude non spécifique HSA-05-161 (Hadjieva et al 2014)

Il s'agit d'une étude pilote multicentrique prospective contrôlée randomisée, en cross-over, réalisée en double aveugle, entre juin et novembre 2007 dans 5 centres en Bulgarie (Cf annexe).

L'objectif de cette étude était de comparer l'effet analgésique de l'association CAM2028 + benzydamine au CAM2028 seul chez des patients atteints de mucite orale de grade 2 ou 3 induite par le traitement par radiothérapie de leur cancer de la tête et du cou. La composition de CAM2028 est équivalente à EPISIL à l'exception de l'huile essentielle de menthe poivrée.

Dans cette étude, les 38 patients inclus étaient leur propre témoin et recevaient, après un tirage au sort centralisé, les séquences de traitement suivantes :

¹ Hadjieva T et al. "Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution". Support care cancer, juin 2014 ; 22 (6): 1557-62

² Integrated clinical and statistical report, 18 mars 2008

³ UKOMIC (*UK Oral Mucositis in Cancer Group*) (mai 2015), <http://www.ukomic.co.uk/new-om-guidelines.html>

⁴ EOCC (*European Oral Care in Cancer Group*) (2017), <http://www.cancernurse.eu/documents/EOCCGuidelinesv7.pdf>

⁵ AFSOS (*Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support*) (décembre 2015), <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>

⁶ Lalla RV et al. "MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy, (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology), mai 2014

Séquence	J1	J2	J3
A (20 patients)	CAM2028 + benzydamine	wash-out	CAM2028
B (18 patients)	CAM2028	wash-out	CAM2028+benzydamine

L'utilisation comme traitement de recours des antalgiques opioïdes/opiates et du paracétamol était acceptée pendant les 3 jours précédents J1 mais les opioïdes/opiates devaient être obligatoirement interrompus au moins 6h avant et jusqu'à 8h après l'administration de CAM2028+benzydamine ou CAM2028 seul.

Le critère de jugement principal était la différence d'intensité de la douleur (*Pain Intensity Difference*, PID) entre la valeur avant l'initiation du traitement et 6h après son administration. L'intensité de la douleur était évaluée avec l'échelle numérique de Likert⁷.

Résultats

Les principales caractéristiques des patients sont présentées en annexe.

Pendant l'étude, aucun patient n'a utilisé d'antalgiques opioïdes comme médicament de recours. Cependant, certains patients ont eu recours à du paracétamol.

Traitements concomitants	Tous les patients n=38	Sequence A* n=20	Sequence B n=18
Paracétamol	9 (23,6%)	8 (40%)	1 (5,5%)

Les résultats du critère de jugement principal sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	CAM2028 + benzydamine n= 38	CAM2028 n= 38
(ITT)*		
Différence d'intensité de la douleur moyenne entre T0** et T6h	2,2	2,1
[Min ; Max]	[-1 ; 6]	[-1 ; 6]

*ITT : Intention de Traiter, **T0 : avant administration du traitement

Commentaires

Il s'agit d'une étude exploratoire réalisée chez 38 patients.

Le design de cette étude ne permet pas d'évaluer l'effet propre du CAM2028 (CAM2028 + benzydamine *versus* CAM2028 seule). Cette étude ne permet pas non plus de comparer CAM2028 aux stratégies antalgiques existantes.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour observer une différence statistiquement significative en termes de différence d'intensité de douleur entre les deux groupes n'est pas rapporté.

Il existe un déséquilibre dans les caractéristiques des patients inclus car il y a eu une surreprésentation de femmes (5 versus 1) dans le groupe ayant reçu CAM2028 en premier (séquence B).

Par ailleurs, l'arrêt obligatoire des traitements anti-douleur pendant la période de traitement n'est pas en accord avec la prise en charge standard de ces patients.

⁷ Echelle numérique de Likert en 11 points (0= pas de douleur à 10= douleur la plus grave possible)

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude spécifique a été fournie par le demandeur, il s'agit de l'étude observationnelle EPISIL⁸ non publiée dont l'objectif était d'évaluer en vie réelle l'efficacité et la tolérance d'EPISIL chez 146 patients consécutifs atteints de mucite de grade 1, 2 ou 3 induite par le traitement de leur cancer (24% de cancer de la tête et du cou).

Cette étude n'a pas été retenue car :

- Le protocole de cette étude n'a pas été fourni par le demandeur ;
- EPISIL était utilisé en association avec différentes polythérapies (protocole de traitement non standardisé) dans 43 % des cas ;
- 52 % des patients sont prématurément sortis de l'étude.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. EVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude HS-05-161, parmi les 38 patients inclus, 4 patients ont présenté 7 événements dont aucun n'a été considéré comme sévère ni comme lié au traitement. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave durant l'étude.

Tableau : Evénements sous traitement (nature et fréquence)

Type d'événement	CAM2028 + benzydamine (n=38)		CAM2028 (n=38)	
	Patients n (%)	Evénements	Patients n (%)	Evénements
Tous	3* (7,9)	5	2* (5,3)	2
Nausée	2 (5,3)	2	2 (5,3)	2
Vomissement	1 (2,6)	1	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (2,6)	1	0	0
Hémoptysie	1 (2,6)	1	0	0

*1 même patient a présenté un événement sous CAM2028+benzydamine et un événement sous CAM2028

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance entre 2012 et 2017 fournies par le demandeur ne rapportent aucun incident en France et dans le monde.

Au total, l'étude non spécifique HS-05-161 fournie par le demandeur est de faible qualité méthodologique et ne permet pas d'évaluer l'effet d'EPISIL sur la réduction des douleurs liées aux mucites orales. L'alcool présent dans la solution d'EPISIL pourrait lui-même induire une douleur.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques de la MASCC/ISOO publiées en 2014, l'utilisation de la morphine pour le contrôle de la douleur liée aux mucites orales est recommandée chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

⁸ Observational EPISIL study, biometric report, version from July 5, 2013

La MASCC/ISOO suggère l'utilisation d'autres traitements des douleurs causées par les mucites orales:

- l'administration du fentanyl par voie transdermique chez les patients recevant une chimiothérapie à dose standard ou à haute dose,
- l'utilisation des bains de bouche à base de morphine (2%) chez les patients recevant une radio chimiothérapie et
- l'utilisation des bains de bouche de doxépine (0,5%).

La MASCC/ISOO recommande de ne pas utiliser de bain de bouche à base de sucralfate (agent protecteur de la muqueuse buccale) dans le traitement des mucites orales des patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de la solution orale EPISIL dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des douleurs associées aux mucites orales.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt d'EPISIL ne peut être établi, dans l'indication revendiquée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La mucite orale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques par chimiothérapie ou radiothérapie. Elle se traduit par des lésions de la muqueuse buccale et pharyngée évolutive (érythème, œdème, ulcère, nécrose).

La mucite se manifeste par des douleurs intenses et une dysphagie. Dans les formes sévères, elle expose à un risque de dénutrition, d'infections (favorisées par la neutropénie) et d'hémorragies. La mucite peut prolonger la durée d'hospitalisation du patient et entraîner des soins supplémentaires (alimentation entérale ou parentérale, morphiniques, anti-infectieux, intubation préventive).

La mucite peut retarder ou modifier la mise en œuvre du traitement cytotoxique entraînant une perte de chance pour le patient. Certains auteurs ont corrélié l'apparition de mucites sévères à une mortalité accrue⁹.

Les mucites apparaissent environ 1 à 2 semaines après le début de la chimiothérapie et, sauf complication, cicatrisent en 2 à 4 semaines. En cas de radiothérapie, l'apparition peut être plus tardive avec un pic d'intensité vers la 5^{ème} semaine et une guérison en 2 à 3 mois¹⁰.

La mucite orale est une complication grave des traitements anti-cancéreux qui est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie.

⁹ Sonis S et al. "Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation". J Clin Oncol 2001 Apr 15;19(8):2201-5.

¹⁰ Bensinger W et al. "NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care". JNCCN 2008;6 (supplement 1)

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence des mucites de grade sévère (3 ou 4) est proche de 100% chez les patients traités par radiothérapie (60-70 Gy) pour un cancer de la tête et du cou, mais tous les patients traités par radiothérapie souffrent de mucites orales quel que soit le grade. Environ 80% des patients recevant un conditionnement en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques souffrent de mucites souvent sévères¹¹.

L'incidence des mucites chez les patients recevant des cycles de chimiothérapie peut varier approximativement entre 20 et 40% en fonction du protocole de chimiothérapie¹².

Les agents pharmacologiques rapportés comme facteurs de mucites sont nombreux : anthracyclines, taxanes, cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile...¹³

04.2.3. IMPACT

EPISIL répond à un besoin partiellement couvert. Divers bains de bouches antalgiques peuvent être utilisés pour traiter les douleurs associées aux mucites orales conformément aux recommandations de prise en charge des mucites.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique d'EPISIL ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

¹¹ Peterson DE *et al.* "Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up". Annals of Oncology 26 (supplement 5):v139-v151, 2015

¹² Lalla RV *et al.* "MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy, (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology), mai 2014

¹³ Peterson DE *et al.* "Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up". Annals of Oncology 26 (supplement 5):v139-v151, 2015

Référence	Etude HS-05-161 Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F.2014. <i>Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution</i>. Supportive Care in Cancer. 2014 Jan 18;22(6):1557–62. Traitement des douleurs de mucites orales à la suite d'un traitement par radiothérapie d'un cancer de la tête et du cou utilisant une solution lipidique formant une barrière bio-adhésive.
Type de l'étude	Etude multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle et croisée
Date et durée de l'étude	Juin à novembre 2007 (5 mois)
Objectif de l'étude	L'objectif de cette étude est de comparer l'effet analgésique de CAM2028 associé au benzydamine à CAM2028 sans benzydamine dans le soulagement de la douleur liée aux mucites induites par radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la tête et du cou
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> – Hommes/femmes ≥ 18 ans – Ayant reçu une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou nouvellement diagnostiqué. Les patients devaient avoir reçu 1/3 de la dose de radiation prévue – Tous les patients avaient subi une radiothérapie radicale ou post opératoire sur une partie significative, visible, de la muqueuse buccale et/ou pharyngée à 2 ou plusieurs sites anatomiques – Présentant une mucite buccale (grade ≥2 selon l'OMS) pendant la 3e à la 4e semaine de radiothérapie – Evaluation de la douleur selon l'échelle de Likert (1-10) supérieure à 6 au moment de la sélection (visite 1), à la visite 2 (jour 1) et à la visite 3 (jour 3) – Consentement éclairé écrit <u>Principaux critères de non inclusion</u> – Participation à un autre essai clinique 30 jours avant la visite 1, – Femmes enceintes ou allaitantes – Contre-indications connues ou hypersensibilité à un médicament inclus dans cette étude ou à d'autres AINS – Patients immunodéprimés – Patients atteints d'hépatite A ou C – Ayant reçu une chimiothérapie (actuel ou ancienne), ou une précédente immunothérapie ou radiothérapie des voies aériennes supérieures
Cadre et lieu de l'étude	5 centres hospitaliers bulgares spécialisés en oncologie

	Après confirmation de l'éligibilité et randomisation, l'une des séquences de traitement suivantes étaient administrée aux patients :			
Produits étudiés	Séquence	J1	J2	J3
	A (n=20)	CAM2028+benzydamine	wash-out	CAM2028
	B (n=18)	CAM2028	wash-out	CAM2028+benzydamine
Critère de jugement principal	Différence d'intensité de la douleur (<i>Pain Intensity Difference</i> , PID), calculée comme la variation du score sur l'échelle de Likert* entre la valeur à l'initiation du traitement et 6h après son administration. <i>*score minimum : 0 (aucune douleur) au score maximum :10 (pire douleur possible)</i>			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– PID à 8h, calculée comme la variation du score de douleur (échelle de Likert*) entre la valeur à l'initiation du traitement et 8h après son administration. – SPID (<i>Sum of Pain Intensity Differences</i> - Somme des différences d'intensité de la douleur) qui correspond à l'aire sous courbe de la PID – PPID (Peak Pain Intensity Difference - pic d'intensité de la douleur) score de Likert maximal calculé sur les 8h de traitement – Difficulté à avaler** calculée 30 minutes avant et après le déjeuner et dîner le jour de traitement – Difficulté minimale à avaler calculée sur 24h <i>*score minimum : 0 (aucune douleur) au score maximum : 10 (pire douleur possible)</i> <i>**score minimum : 0 (pas de difficulté à avaler) au score maximum : 10 (pire difficulté possible à avaler)</i>			
Taille de l'échantillon	Un échantillon pilote de 38 patients a été choisi pour être randomisé et obtenir 30 patients évaluable. La méthode de calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été rapportée.			
Méthode de randomisation	La randomisation était centralisée par un groupe de recherche indépendant des centres. A la sélection, chaque patient recevait un « numéro patient » correspondant au numéro d'ordre chronologique d'inclusion dans le centre à la première visite. Puis à la visite 2, si le patient était éligible le centre de recherche qui avait été informé par fax, un numéro de randomisation était assigné au patient qui recevait le numéro de traitement correspondant. En cas de retrait, le numéro de randomisation n'était pas réassigné à un autre patient.			
Méthode d'analyse des résultats	La méthode d'ANCOVA à effets mixtes a été utilisée. Le modèle comprenait les effets du traitement, le centre, la séquence, la période, le patient et le score d'intensité de douleur de référence (échelle de Likert).			

RESULTATS																																			
Nombre de sujets analysés	<table><tr><td></td><td>Tous les patients</td><td>Séquence A</td><td>Séquence B</td></tr><tr><td>Randomisé</td><td>38</td><td>20</td><td>18</td></tr><tr><td>Per protocol</td><td>32</td><td>19</td><td>13</td></tr><tr><td>Ayant terminé l'étude</td><td>38</td><td>20</td><td>18</td></tr><tr><td>Sortie d'étude</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>				Tous les patients	Séquence A	Séquence B	Randomisé	38	20	18	Per protocol	32	19	13	Ayant terminé l'étude	38	20	18	Sortie d'étude	0	0	0												
		Tous les patients	Séquence A	Séquence B																															
	Randomisé	38	20	18																															
	Per protocol	32	19	13																															
	Ayant terminé l'étude	38	20	18																															
Sortie d'étude	0	0	0																																
En per protocol, 6 patients n'ont pas été pris en compte dans l'analyse : - score initial de douleur < 6 lors de la 2 ^{ème} séquence A (3 patients) - score de douleur enregistré au mauvais moment (3 patients)																																			
Durée du suivi	Le durée de suivi était de 5 jours au total et comprenait 4 visites.																																		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td>Variables</td><td>Tous les patients n=38 (%)</td><td>Séquence A n=20 (%)</td><td>Séquence B n=18 (%)</td></tr><tr><td>Age (année)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>52,1</td><td>50,9</td><td>53,3</td></tr><tr><td>Sexe n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Masculin,</td><td>32 (84,2)</td><td>19 (95,0)</td><td>13 (72,2)</td></tr><tr><td>Féminin</td><td>6 (15,8)</td><td>1(5,0)</td><td>5 (27,8)</td></tr><tr><td>IMC (Moyen)</td><td>21,47</td><td>21,44</td><td>21,49</td></tr><tr><td>Fumeur</td><td>16 (42,1)</td><td>10 (50)</td><td>6(33)</td></tr></table>			Variables	Tous les patients n=38 (%)	Séquence A n=20 (%)	Séquence B n=18 (%)	Age (année)				Moyenne	52,1	50,9	53,3	Sexe n (%)				Masculin,	32 (84,2)	19 (95,0)	13 (72,2)	Féminin	6 (15,8)	1(5,0)	5 (27,8)	IMC (Moyen)	21,47	21,44	21,49	Fumeur	16 (42,1)	10 (50)	6(33)
	Variables	Tous les patients n=38 (%)	Séquence A n=20 (%)	Séquence B n=18 (%)																															
	Age (année)																																		
	Moyenne	52,1	50,9	53,3																															
	Sexe n (%)																																		
	Masculin,	32 (84,2)	19 (95,0)	13 (72,2)																															
	Féminin	6 (15,8)	1(5,0)	5 (27,8)																															
IMC (Moyen)	21,47	21,44	21,49																																
Fumeur	16 (42,1)	10 (50)	6(33)																																
Les caractéristiques ne diffèrent pas entre les 2 groupes excepté pour la surreprésentation des femmes dans la séquence B (5 vs 1).																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	(ITT)*	CAM2028+benzydamine n= 38	CAM2028 n= 38																																
	Différence d'intensité de la douleur moyenne entre T0** et T6h	2,2	2,1																																
	[Min ; Max]	[-1 ; 6]	[-1 ; 6]																																
	*ITT : intention de traiter ; **T0 : avant administration du traitement																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	(Per protocol)	CAM2028+benzydamine n= 32	CAM2028 n= 32																																
	Différence d'intensité de la douleur moyenne entre T0* et T6h	2,5	2,2																																
	[Min ; Max]	[0 ; 6]	[-1 ; 6]																																
	*T0 : avant administration du traitement																																		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	(ITT)*	CAM2028+benzydamine n= 38		CAM2028 n= 38	
	PID** à 8h	2,1		1,9	
	SPID***	1033,82		1011 ,05	
	PPID****	2,5		2,6	
	Difficulté à avaler				
	Avant déjeuner	5,2		5,2	
	Après déjeuner	5,4		5,1	
	Avant dîner	5,1		5,1	
	Après dîner	5,2		5,2	
	Difficulté à la déglutition	4,6		4,6	
*ITT : Intention de traiter,** (pain intensity difference) variation du score de douleur entre la valeur à l'initiation du traitement et 8h après son administration ; *** (Sum of Pain Intensity Differences) somme des différences d'intensité de la douleur) ; ****PPID (Peak Pain Intensity Difference) pic d'intensité de la douleur) sur les 8h de traitement)					
Effets indésirables		CAM2028+Benzydamine n=38		CAM2028 n=38	
	Classe par système et organe	n (%)	Evénements**	n (%)	Evénements
	Patients* avec événement	3 (7,9)	5	2 (5,3)	2
	Affections gastro-intestinales	2 (5,3)	3	2 (5,3)	2
	Nausée	2 (5,3)	2	2 (5,3)	2
	Vomissement	1 (2,6)	1	0	0
	Infections et infestations	1 (2,6)	1	0	0
	Infection des voies respiratoires supérieures	1 (2,6)	1	0	0
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (2,6)	1	0	0
	Hémoptysie	1 (2,6)	1	0	0
*1 même patient a présenté un événement sous CAM2028+benzydamine et un événement sous CAM2028					
**grille de gradation des événements :					
-léger : inconfort, pas de problème dans l'activité quotidienne du patient ;					
-modéré : inconfort suffisant pour réduire l'activité quotidienne normale du patient ;					
-sévère : impossibilité d'aller au travail ou réaliser une activité quotidienne					