

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
05 mai 2020

Faisant suite à l'examen du 05/05/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/05/2020.

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)

Indications retenues :	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe
Service Rendu (SR) :	Suffisant
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 :	Les études cliniques spécifiques 16FPL-IACP08 et 16FPL-IACR09 (non publiées) ont été analysées. Ces études contrôlées randomisées multicentriques de supériorité ont été réalisées respectivement avec IALUSET COMPRESSE et IALUSET CREME, appliqués quotidiennement, dans l'indication de traitement des ulcères de jambe d'origine mixte (veino-artérielle) ou veineuse. Les comparateurs étaient des dispositifs neutres identiques mais ne contenant pas d'acide hyaluronique. Le critère principal de ces études était le pourcentage de patients dont l'ulcère cible était complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie), après 20 semaines de traitement (ou plus tôt) et dont la cicatrisation complète était confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement (visite de suivi).
Éléments conditionnant le SR :	Sans objet Application quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée : - Ialuset 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 ; - Ialuset compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate. Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles, la population cible des pansements IALUSET ne peut être estimée.

Avis 1 définitif

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. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

IALUSET crème :

- tube de 100g
- flacon pressurisé de 100g

IALUSET compresse :

- 10cm x10cm, boîte de 10

01.2. CONDITIONNEMENT

IALUSET crème : conditionnement individuel non stérile

IALUSET compresse : conditionnement stérile par boîte de 10

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Pansements 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.

Leur prise en charge initiale par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, a fait suite à l'arrêté du 16/07/2010 ² (Journal officiel du 07/08/2010).

En 2015 la Commission a rendu un avis favorable au renouvellement d'inscription des pansements IALUSET³, attribuant une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux pansements hydrocolloïdes DUODERM E.

¹ Avis de la Commission du 29/04/2008 relatif à IALUSET. HAS ; 2008.

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/>

³ Avis de la Commission du 30/06/2015 relatif à IALUSET. HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2053083/fr/ialuset-creme-et-compresse-impregnee

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de classe IIb, notification par DEKRA (n°0344), PAYS BAS

03.2. DESCRIPTION

IALUSET crème : crème contenant 0,2 % de hyaluronate de sodium.

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Maintien d'un environnement humide.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la *Nomenclature Générale des Actes Professionnels* (NGAP⁴) dans les titres XVI « Soins infirmiers », chapitre I « Soins de pratique courante ».

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
<u>Article 2 - Pansements courants</u>		
Autre pansement	2	AMI ou SFI ⁵
<u>Article 3 - Pansements lourds et complexes nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse</u>		
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou SFI

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 30 juin 2015 la Commission s'est prononcée pour un Service Rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux pansements hydrocolloïdes DUODERM E (inscrits sur ligne générique), sur la base des éléments suivants :

⁴ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP) disponible sur <http://www.ameli.fr>

⁵ 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 ; SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

Dereure et al. 2012⁶ (170 patients)

Cette étude contrôlée randomisée avait pour objectif 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.

Humbert et al. 2012⁷ (89 patients)

Cette étude contrôlée randomisée avait pour objectif 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.

Dereure et al. 2012⁸ (101 patients)

Cette étude contrôlée randomisée avait pour objectif 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.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Le demandeur a fourni trois études non spécifiques portant sur des données postérieures à 2015, en rapport avec les utilisations topiques de l'acide hyaluronique dans la cicatrisation de plaies chroniques.

L'étude Gualdi et al⁹ (étude rétrospective de nature exploratoire) et l'étude Tagliagambe et al¹⁰ (étude de cas) n'ont pas été retenues en raison de leurs limites méthodologiques.

La revue systématique avec méta-analyse Shaharudin et al¹¹, publiée en 2016, a évalué l'efficacité des pansements contenant de l'acide hyaluronique et de ses dérivés, en termes de cicatrisation des plaies chroniques. La méta-analyse a inclus 9 études contrôlées randomisées portant sur un total de 865 patients atteints de différents types de plaies chroniques, dont des ulcères de jambe (5 études et 518 patients, dont les 3 études analysées par la Commission en 2015). L'analyse en termes de nombre d'ulcères de jambe cicatrisés entre 8 et 16 semaines ne montre pas de différence statistique entre les groupes contrôle (pansements neutres, hydrocolloïdes ou matrice cellulaire) et les pansements contenant de l'acide hyaluronique (RR=1,08 [IC 95% : 0,88 à 1,33]).

La méta-analyse de 3 études (239 patients) versus pansements neutres ou hydrocolloïdes (Dereure et al⁶, Humbert et al⁷ et Meaume et al¹²) et rapportant la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique, constate des scores de douleur plus faibles avec les pansements

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, Mikosinski 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, 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.

⁹ Gualdi, G., Monari, P., Cammalleri, D., et al. Hyaluronic Acid-based Products are Strictly Contraindicated in Scleroderma-related Skin Ulcers. Wounds: a compendium of clinical research and practice, (2019) 31(3), 81-84.

¹⁰ Tagliagambe, M., Elstrom, T. A., et al. Hyaluronic acid sodium salt 0.2% gel in the treatment of a recalcitrant distal leg ulcer: a case report. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, (2017). 10(11), 49.

¹¹ Shaharudin, A., Aziz Z. Effectiveness of hyaluronic acid and its derivatives on chronic wounds: a systematic review. Journal of wound care 25.10 (2016): 585-592

¹² Meaume, S., Ourabah, Z., Romanelli, M., et al. Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin. Current medical research and opinion, (2008). 24(10), 2729-2739.

à l'acide hyaluronique (différence moyenne -6,78 [IC 95% : -11,1 à -2,46]). L'évaluation de la douleur était un critère de jugement secondaire dans ces études, avec un intérêt exploratoire.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande de renouvellement est étayée par les études cliniques spécifiques 16FPL-IACP08¹³ et 16FPL-IACR09¹⁴, non publiées (rapports et protocoles d'étude fournies), dans l'indication de traitement des ulcères de jambe d'origine mixte (veino-artérielle) ou veineuse.

Ces études contrôlées randomisées multicentriques de supériorité, de méthodologie identique, ont été réalisées respectivement avec IALUSET COMPRESSE et IALUSET CREME, comparés à des dispositifs neutres identiques mais ne contenant pas d'acide hyaluronique (cf. annexe I).

Le traitement était associé à un traitement standard quotidien (consistant au nettoyage de l'ulcère et à une contention optimisée) avec un suivi de 20 semaines.

Le critère de jugement principal des 2 études, évalué en aveugle par un évaluateur centralisé, était le pourcentage de patients dont l'ulcère cible était complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie évaluée à partir de photographies standardisées de l'ulcère cible) après 20 semaines de traitement (ou plus tôt), et dont la cicatrisation complète était confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement (visite de suivi).

Résultats :

- Etude 16FPL-IACP08 / IALUSET COMPRESSE

L'étude a inclus 189 patients, dont 169 randomisés et 168 traités. Après exclusion de 4 patients sans évaluation du critère principal dans le groupe compresse neutre, 164 patients ont été inclus dans l'analyse du critère principal.

A 20 semaines l'étude rapporte 39,8 % de patients ayant obtenu une cicatrisation complète dans le groupe IALUSET COMPRESSE et 18,5 % dans le groupe compresse neutre (p = 0,002).

- Etude 16FPL-IACR09 / IALUSET CREME

L'étude a inclus 199 patients, dont 170 randomisés et 168 traités. Après exclusion de 4 patients sans évaluation du critère principal (2 dans chaque groupe), 164 patients ont été inclus dans l'analyse du critère principal.

A 20 semaines l'étude rapporte 31,3 % de patients ayant obtenu une cicatrisation complète dans le groupe IALUSET CREME et 14,8 % dans le groupe crème neutre (p = 0,009).

La méthodologie générale de ces études est en adéquation avec les préconisations de la Commission (évaluation de la cicatrisation complète des plaies, double aveugle, comparateur neutre...) telles que définies dans le guide méthodologique sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements, publié par la HAS en 2014¹⁵. Leurs limites méthodologiques sont notamment liées à la méthode de randomisation par enveloppes.

¹³ Etude 16FPL-IACP08 (non publiée) : « Etude clinique prospective, multicentrique, internationale, randomisée et en double aveugle, groupes parallèles, portant sur les performances et l'innocuité des compresses laluset par rapport à un comparateur neutre pour le traitement de l'ulcère chronique de jambe, d'origine veineuse ou mixte »

¹⁴ Etude 16FPL-IACR09 (non publiée) : « Etude clinique prospective, multicentrique, internationale, randomisée et en double aveugle, groupes parallèles, portant sur les performances et l'innocuité de la crème laluset par rapport à un comparateur neutre pour le traitement de l'ulcère chronique de jambe, d'origine veineuse ou mixte »

¹⁵ 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

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme relié au traitement dans les deux études analysées.

- Etude 16FPL-IACP08 / IALUSET COMPRESSE

Au total :

- 6 patients du groupe IALUSET COMPRESSE ont rapporté durant l'essai 9 événements indésirables reliés au traitement : 7 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite et 1 nécrose au site d'application.
- 8 patients du groupe « compresse neutre » ont rapporté 9 événements indésirables reliés au traitement : 4 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 2 dermatites, 1 éruption prurigineuse, 1 ulcère de la peau et 1 douleur au site d'application.

- Etude 16FPL-IACR09 / IALUSET CREME

Au total :

- 10 patients du groupe IALUSET CREME ont rapporté durant l'essai 12 événements indésirables reliés au traitement : 3 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite, 1 ulcère de la peau, 1 dermatite de contact, 1 érythème, 1 éruption papuleuse, 1 érosion de la peau, 2 érythèmes au site d'application et 1 infection au site d'application.
- 7 patients du groupe « comparateur neutre », ont rapporté 8 événements indésirables reliés au traitement : 3 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite, 1 ulcère de la peau, 1 prurit, 1 douleur aux extrémités et 1 complication de la plaie.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Seules des données de matériovigilance concernant la France sont fournies par le demandeur, pour la période 2015-2019.

Au total 3 événements ont été rapportés, dont :

- 2 cas d'allergie
- 1 cas d'agranulocytose avec diminution des neutrophiles (lien avec le DM jugé douteux)

Au total, par rapport à la précédente évaluation, deux nouvelles études relatives respectivement à IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE ont été fournies. Ces études contrôlées randomisées ont comparé IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE à des dispositifs neutres identiques mais ne contenant pas d'acide hyaluronique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des plaies chroniques, incluant l'ulcère veineux de jambe, est différent selon leur étiologie (contention pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique) et le traitement local est effectué avec des pansements choisis en fonction des caractéristiques de la plaie et de la peau péri-lésionnelle.

L'objectif des soins locaux est de contrôler le micro-environnement de la plaie. Ceci implique de maintenir un milieu humide, favorable à la cicatrisation. Dans la plaie exsudative l'objectif est d'éviter que des exsudats trop abondants n'endommagent la peau péri-lésionnelle.

Dans la fiche de Bon Usage publiée par la HAS en 2011 a recommandé, pour les plaies chroniques dans leur ensemble (y compris les ulcères veineux) et en fonction de la phase de la cicatrisation les pansements suivants ¹⁶ :

<i>Phase de cicatrisation</i>	<i>Pansements recommandés</i>
Traitement non séquentiel	Hydrocolloïdes
Détersion (traitement séquentiel)	Alginates, Hydrogels
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaseline
Epidermisation (traitement séquentiel)	Interfaces, Hydrocolloïdes

Les pansements hydrocolloïdes (correspondant à une description générique) sont indiqués dans le traitement non séquentiel des plaies chroniques.

Au vu des données fournies, la Commission estime que les pansements IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE ont un intérêt dans la prise en charge des ulcères de jambe.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt des pansements IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE dans la prise en charge des ulcères de jambe.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le caractère de gravité des plaies aiguës et chroniques est lié à leurs caractéristiques (surface, profondeur, durée d'évolution), aux risques d'évolution défavorable (risque infectieux, risque cicatriciel) et aux pathologies ou facteurs associés (diabète, ischémie, immobilisation...).

Les plaies non compliquées ne mettent pas en jeu le pronostic vital mais altèrent, notamment lorsqu'elles sont chroniques, la qualité de vie. Certaines plaies et notamment les brûlures laissent des cicatrices pouvant être une source de problèmes psychologiques et/ou relationnels.

Les complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la majorité des cas les plaies chroniques 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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%¹⁷.

¹⁶ Fiche de Bon Usage : « Les pansements, indications et utilisations recommandées. [lien](#)

¹⁷ 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.

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 1997¹⁸. 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 ont montré que les ulcères des membres inférieurs constituaient le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, soit plus de la moitié des plaies chroniques¹⁹.

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 étaient pris en charge à domicile tous les ans en France²⁰.

04.2.3. IMPACT

La prise en charge des plaies chroniques présente un intérêt pour la santé publique. Les pansements de la gamme IALUSET répondent à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt des pansements IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE dans le traitement de l'ulcère de jambe qui est une pathologie grave, ces pansements ont un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu des pansements IALUSET CREME et IALUSET COMPRESSE 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 retient l'indication suivante : traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

¹⁸ Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Vénereol 2002;129(10-C2):1225-6.

¹⁹ Vallois B, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

²⁰ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr>

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Application quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée :

- IALUSET CREME : 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 ;
- IALUSET COMPRESSE : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate.

Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Le comparateur retenu est le pansement hydrocolloïde DUODERM E.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques fournies montrent pas d'amélioration du service rendu par rapport à une autre catégorie de pansements, prise en charge par la LPP dans l'indication revendiquée.

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 DUREE 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. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du fait que les données épidémiologiques disponibles n'ont pas permis d'identifier l'incidence de l'ensemble des ulcères dans la population française, la population cible des pansements IALUSET ne peut être estimée.

Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles, la population cible des pansements IALUSET ne peut être estimée.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude 16FPL-IACP08 (non publiée) : « Etude clinique prospective, multicentrique, internationale, randomisée et en double aveugle, groupes parallèles, portant sur les performances et l'innocuité des compresses laluset par rapport à un comparateur neutre pour le traitement de l'ulcère chronique de jambe, d'origine veineuse ou mixte »
Type de l'étude	Essai clinique multicentrique randomisé en deux groupes parallèles et en double aveugle
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient : 13 juin 2017 Dernière visite du dernier patient : 31 décembre 2018
Objectif de l'étude	Evaluer la supériorité de laluset compresse versus comparateur neutre (compresse de même composition mais sans acide hyaluronique) dans le traitement des ulcères de jambe d'origine mixte (veino-artérielle) ou veineuse, en application quotidienne jusqu'à 20 semaines (6 mois), associé à un traitement standard quotidien (nettoyage de l'ulcère et contention optimisée).
METHODE	
Critères de sélection	Patient de sexe masculin ou féminin âgé d'au moins 18 ans : - présentant un ulcère de jambe d'origine veineuse ou d'origine mixte avec une prédominance d'étiologie veineuse, dont l'ancienneté est supérieure à 2 mois et inférieure à 4 ans ; - ayant un ulcère dont la surface est comprise entre 5 cm² et à 40 cm²; - examen artérioveineux par Doppler dans les 6 mois précédant l'inclusion, montrant un reflux profond ou superficiel dans le système veineux et/ou un historique bien documenté de thrombose veineuse profonde dans les membres inférieurs et/ou des preuves cliniques de syndrome post-thrombotique avec œdème chronique et lipodermatosclérose ; - Indice de pression systolique tibio-brachiale mesuré par Doppler compris entre 0,8 et 1,2 dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - système de compression de l'ulcère adapté et utilisé pendant la durée de l'étude ; - albuminémie > 25 g/l dans les 2 semaines qui précèdent l'inclusion ; - état général satisfaisant selon l'investigateur, espérance de vie supérieure à la durée de l'étude
Cadre et lieu de l'étude	17 centres hospitaliers en Pologne et 4 centres hospitaliers en France (recrutements effectifs dans 12 sites en Pologne et 2 sites en France).
Produits étudiés	IALUSET COMPRESSE et compresses de gaze neutre (mêmes ingrédients à l'exception du hyaluronate de sodium et même aspect visuel)
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients, évalué en aveugle par un évaluateur centralisé, dont l'ulcère cible est complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie évaluée à partir de photographies standardisées de l'ulcère cible) après 20 semaines de traitement, ou plus tôt, et dont la cicatrisation complète est confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement lors d'une visite de suivi.
Critères de jugement secondaires	- Pourcentage de patients dont l'ulcère cible est totalement cicatrisé à la semaine 4, la semaine 8, la semaine 12, la semaine 16, la semaine 20 et la semaine 23 (évaluation en aveugle par un évaluateur centralisé). - Pourcentage de réduction de la surface de l'ulcère à la semaine 4, la semaine 8, la semaine 12, la semaine 16, la semaine 20 et la semaine 23 (évaluation en aveugle par un évaluateur centralisé). - État de la peau péri-ulcéreuse (présence et sévérité d'un œdème, d'un purpura, d'un érythème péri-ulcéreux, d'une macération et d'un suintement) évalué par l'investigateur principal de chaque site au moyen d'une échelle en 4 points (3 = sévère ; 2 = modéré ; 1 = léger ; 0 = absent). - Pourcentage de patients, évalué en aveugle par l'investigateur principal du site, dont l'ulcère cible est complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie évaluée à partir de photographies standardisées de l'ulcère cible) après 20 semaines de traitement, ou plus tôt, et dont la cicatrisation complète est confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement lors d'une visite de suivi.

	- Consommation totale d'analgésiques (nombre de doses) et pourcentage de patients ayant eu recours à des analgésiques durant l'essai. - Nombre de patients ayant développé une infection de l'ulcère cible pendant l'essai. - Compliance au traitement exprimé en pourcentage d'application journalière réellement effectuée par rapport au nombre théorique d'application journalière. - Délai de cicatrisation complète défini comme le nombre de jours correspondant à la consultation pour laquelle l'évaluateur centralisé a indiqué une cicatrisation complète de l'ulcère cible, à condition que cette cicatrisation complète ait été confirmée lors de la visite de suivi. - Modification de l'intensité de la douleur ressentie par le patient, recueillie lors de chaque consultation à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) horizontale, graduée de 0 à 100 mm.			
Taille de l'échantillon	Taille d'échantillon calculée de 84 patients évaluables dans chaque groupe de traitement (168 patients au total) pour permettre de détecter une différence de 23% entre les groupes (estimation issue de données non publiées) avec une puissance de 90% et un risque alpha égal à 0,05 (test du Chi-carré bilatéral).			
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par enveloppes scellées. Stratification selon taille de l'ulcère (≤ 20 cm² ou > 20 cm²).			
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal évalué sur la population complète d'analyse (FAS) : comparaison entre les groupes de traitement au moyen du test de Chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel (en fonction de la taille de l'ulcère au début de l'étude comme facteur de stratification).			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Inclusion de 189 patients, dont 169 randomisé et 168 traités. Après exclusion de 4 patients sans évaluation du critère principal dans le groupe compresse neutre, 164 patients ont été inclus dans l'analyse du critère principal.			
Durée du suivi	20 semaines de traitement au maximum, le traitement étant arrêté avant si la cicatrisation complète intervenait avant les 20 semaines de traitement. Consultation de suivi 3 semaines après la fin du traitement.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		laluset compresse	Compresse neutre	
	Taille moyenne de l'ulcère à l'inclusion - cm² (SD)	12,6 (8,9) n = 83	12,1 (8,8) n= 81	
	Ancienneté moyenne de l'ulcère - jours (SD)	500 (390) n = 82	503 (385) n = 86	
	Age moyen du patient à l'inclusion - années (SD)	72,6 (13) n = 82	67,2 (12,5) n = 86	
	EVA moyenne à l'inclusion mm (SD)	48,1 (28,4) n = 83	41,6 (27,2) n = 81	
	Sexe (Homme/Femme)	37/45 ; n = 82	37/49 ; n = 86	
	Poids moyen à l'inclusion kg (SD)	79,6 (17,1) n = 82	86,5 (20) n = 86	
	IMC moyen - kg/m² (SD)	28,7 (5,1) n = 82	30,5 (6,5) n = 86	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant obtenu une cicatrisation complète à 20 semaines :			
		laluset compresse N= 83	Compresse neutre N= 81	p
	Population totale (n=164)	39,8 % (n=33)	18,5 % (n=15)	0,002
	Strate ulcère de ≤ 20 cm² (n=113)	50 % (n=28)	22,8 % (n=13)	0,003
	Strate ulcère de > 20 cm² (n=51)	18,5 % (n=5)	8,3 % (n=2)	NS
Aucune différence d'effet du traitement n'a été détectée par le test de Breslow-Day entre ces 2 strates de patients (p = 0,757).				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Patients dont l'ulcère cible est totalement cicatrisé (évaluation en aveugle centralisée)			
	Patient complètement cicatrisé	laluset compresse (n = 83)	Compresse neutre (n = 81)	
	Semaine 4 - n (%)	1 (1,20 %)	2 (2,47 %)	
	Semaine 8 - n (%)	9 (10,84 %)	6 (7,41 %)	
	Semaine 12 - n (%)	19 (22,89 %)	10 (12,35 %)	

Semaine 16 - n (%)	25 (30,12 %)	15 (18,52 %)
Semaine 20 - n (%)	34 (40,96 %)	15 (18,52 %)
Semaine 23 - n (%)	38 (45,78 %)	16 (19,75 %)

Pourcentage de réduction de la surface de l'ulcère (évaluation en aveugle centralisée)

Visites	Ialuset compresse (n = 83)		Compresse neutre (n = 81)	
	% de surface résiduelle	% de diminution de la surface	% de surface résiduelle	% de diminution de la surface
Semaine 4	74,7 %	-25,3%	91,4 %	-8,6 %
Semaine 8	61,0 %	-39 %	98,9 %	-1,1 %
Semaine 12	54,8 %	-45,2 %	102,7 %	+2,7 %
Semaine 16	49,1 %	-50,9 %	97,3 %	-2,7 %
Semaine 20	43,3 %	-56,7 %	89,0 %	-11 %
Semaine 23	41,1 %	-58,9 %	81,6 %	-18,4 %

Consommation totale d'analgésiques (nombre de doses) et pourcentage de patients ayant eu recours à des analgésiques durant l'essai.

Le nombre moyen de doses d'analgésiques consommés par les patients pendant la durée de l'essai a été de 27,6 dans le groupe « ialuset compresse » et de 25,2 dans le groupe contrôle. Le pourcentage de patients ayant eu recours aux analgésiques est de 44,6 % dans le groupe « ialuset compresse » et de 42 % dans le groupe contrôle.

Compliance au traitement

L'analyse porte sur la « population d'analyse de la sécurité » (168 patients). Le pourcentage d'applications réellement effectuées par rapport au nombre théorique de jours d'application a été de 99,7 % dans le groupe « ialuset compresse » et de 99,3 % dans le groupe contrôle.

Nombre de patients ayant développé une infection de l'ulcère cible pendant l'essai.

2 patients dans le groupe « ialuset compresse » (2,41 %) et 2 patients dans le groupe contrôle (2,47 %) ont développé une infection de l'ulcère cible.

Intensité de la douleur ressentie par le patient

Visites	Ialuset compresse (n = 83)	Compresse neutre (n = 81)
Valeur à l'inclusion	48,1 mm	41,6 mm
Semaine 4	-17,8 mm (-37,0 %)	-9,6 mm (-23,1 %)
Semaine 8	-20,5 mm (-42,6 %)	-13,4 mm (-32,2 %)
Semaine 12	-27,2 mm (-56,6 %)	-16,0 mm (-38,5 %)
Semaine 16	-28,2 mm (-58,6 %)	-18,1 mm (-43,5 %)
Semaine 20	-30,4 mm (-63,2 %)	-21,8 mm (-52,4 %)
Semaine 23	-33,1 mm (-68,8 %)	-23,1 mm (-55,5 %)

Effets indésirables

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme relié au traitement. Au total :

- 6 patients du groupe IALUSET COMPRESSE ont rapporté durant l'essai 9 événements indésirables reliés au traitement : 7 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite et 1 nécrose au site d'application ;
- 8 patients du groupe « compresse neutre » ont rapporté 9 événements indésirables reliés au traitement : 4 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 2 dermatites, 1 éruption prurigineuse, 1 ulcère de la peau et 1 douleur au site d'application.

Référence	Etude 16FPL-IACR09 (non publiée) : « Etude clinique prospective, multicentrique, internationale, randomisée et en double aveugle, groupes parallèles, portant sur les performances et l'innocuité de la crème Ialuset par rapport à un comparateur neutre pour le traitement de l'ulcère chronique de jambe, d'origine veineuse ou mixte »
Type de l'étude	Essai clinique multicentrique randomisé en deux groupes parallèles et en double aveugle
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient : 13 juin 2017 Dernière visite du dernier patient : 17 avril 2019
Objectif de l'étude	Evaluer la supériorité de Ialuset crème versus comparateur neutre (crème de même composition mais sans acide hyaluronique) dans le traitement des ulcères de jambe d'origine mixte (veino-artérielle) ou veineuse, en application quotidienne jusqu'à 20 semaines (6 mois), associé à un traitement standard quotidien (nettoyage de l'ulcère et contention optimisée).
METHODE	
Critères de sélection	Patient de sexe masculin ou féminin âgé d'au moins 18 ans : - présentant un ulcère de jambe d'origine veineuse ou d'origine mixte avec une prédominance d'étiologie veineuse, dont l'ancienneté est supérieure à 2 mois et inférieure à 4 ans ; - ayant un ulcère dont la surface est comprise entre 5 cm² et à 40 cm²; - examen artérioveineux par Doppler dans les 6 mois précédant l'inclusion, montrant un reflux profond ou superficiel dans le système veineux et/ou un historique bien documenté de thrombose veineuse profonde dans les membres inférieurs et/ou des preuves cliniques de syndrome post-thrombotique avec œdème chronique et lipodermatosclérose ; - Indice de pression systolique tibio-brachiale mesuré par Doppler compris entre 0,8 et 1,2 dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - système de compression de l'ulcère adapté et utilisé pendant la durée de l'étude ; - albuminémie > 25 g/l dans les 2 semaines qui précèdent l'inclusion ; - état général satisfaisant selon l'investigateur, espérance de vie supérieure à la durée de l'étude
Cadre et lieu de l'étude	22 centres hospitaliers en Pologne et 2 centres hospitaliers en France (aucun recrutement effectif en France).
Produits étudiés	IALUSET CREME et crème neutre (même aspect et mêmes ingrédients à l'exception du hyaluronate de sodium)
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients, évalué en aveugle par un évaluateur centralisé, dont l'ulcère cible est complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie évaluée à partir de photographies standardisées de l'ulcère cible) après 20 semaines de traitement, ou plus tôt, et dont la cicatrisation complète est confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement lors d'une visite de suivi.
Critères de jugement secondaires	- Pourcentage de patients dont l'ulcère cible est totalement cicatrisé à la semaine 4, la semaine 8, la semaine 12, la semaine 16, la semaine 20 et la semaine 23 (évaluation en aveugle par un évaluateur centralisé). - Pourcentage de réduction de la surface de l'ulcère à la semaine 4, la semaine 8, la semaine 12, la semaine 16, la semaine 20 et la semaine 23 (évaluation en aveugle par un évaluateur centralisé). - État de la peau péri-ulcéreuse (présence et sévérité d'un œdème, d'un purpura, d'un érythème péri-ulcéreux, d'une macération et d'un suintement) évalué par l'investigateur principal de chaque site au moyen d'une échelle en 4 points (3 = sévère ; 2 = modéré ; 1 = léger ; 0 = absent). - Pourcentage de patients, évalué en aveugle par l'investigateur principal du site, dont l'ulcère cible est complètement cicatrisé (100% de ré-épithélialisation de la plaie évaluée à partir de photographies standardisées de l'ulcère cible) après 20 semaines de traitement, ou plus tôt, et dont la cicatrisation complète est confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement lors d'une visite de suivi. - Consommation totale d'analgésiques (nombre de doses) et pourcentage de patients ayant eu recours à des analgésiques durant l'essai.

	- Nombre de patients ayant développé une infection de l'ulcère cible. - Compliance au traitement exprimé en pourcentage d'application journalière réellement effectuée par rapport au nombre théorique d'application journalière. - Délai de cicatrisation complète défini comme le nombre de jours correspondant à la consultation pour laquelle l'évaluateur centralisé a indiqué une cicatrisation complète de l'ulcère cible, à condition que cette cicatrisation complète ait été confirmée lors de la visite de suivi. - Modification de l'intensité de la douleur ressentie par le patient, recueillie lors de chaque consultation à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) horizontale, graduée de 0 à 100 mm.																								
Taille de l'échantillon	Taille d'échantillon calculée de 84 patients évaluables dans chaque groupe de traitement (168 patients au total) pour permettre de détecter une différence de 23% entre les groupes (estimation issue de données non publiées) avec une puissance de 90% et un risque alpha égal à 0,05 (test du Chi-carré bilatéral).																								
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par enveloppes scellées. Stratification selon taille de l'ulcère (≤ 20 cm² ou > 20 cm²).																								
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal évalué sur la population complète d'analyse (FAS) : comparaison entre les groupes de traitement au moyen du test de Chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel (en fonction de la taille de l'ulcère au début de l'étude comme facteur de stratification).																								
RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	Inclusion de 199 patients, dont 170 randomisés et 168 traités. Après exclusion de 4 patients sans évaluation du critère principal (2 dans chaque groupe), 164 patients ont été inclus dans l'analyse du critère principal.																								
Durée du suivi	20 semaines de traitement au maximum, le traitement étant arrêté avant si la cicatrisation complète intervenait avant les 20 semaines de traitement. Consultation de suivi 3 semaines après la fin du traitement.																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>laluset crème</td><td>Crème neutre</td></tr><tr><td>Taille moyenne de l'ulcère à l'inclusion - cm² (SD)</td><td>12,2 (11,3) n = 83</td><td>12,4 (10,1) n= 81</td></tr><tr><td>Ancienneté moyenne de l'ulcère - jours (SD)</td><td>504 (402) n = 85</td><td>580 (385) n = 83</td></tr><tr><td>Age moyen du patient à l'inclusion - années (SD)</td><td>68,9 (12,9) n = 85</td><td>70 (12,2) n = 83</td></tr><tr><td>EVA moyenne à l'inclusion mm (SD)</td><td>44,0 (29,1) n = 83</td><td>42,1 (28,4) n = 81</td></tr><tr><td>Sexe (Homme/Femme)</td><td>33/52 ; n = 85</td><td>33/50 ; n = 83</td></tr><tr><td>Poids moyen à l'inclusion kg (SD)</td><td>87,4 (21,9) n = 85</td><td>86,4 (21,6) n = 83</td></tr><tr><td>IMC moyen - kg/m² (SD)</td><td>31,5 (7,3) n = 85</td><td>30,7 (6,1) n = 83</td></tr></table>		laluset crème	Crème neutre	Taille moyenne de l'ulcère à l'inclusion - cm² (SD)	12,2 (11,3) n = 83	12,4 (10,1) n= 81	Ancienneté moyenne de l'ulcère - jours (SD)	504 (402) n = 85	580 (385) n = 83	Age moyen du patient à l'inclusion - années (SD)	68,9 (12,9) n = 85	70 (12,2) n = 83	EVA moyenne à l'inclusion mm (SD)	44,0 (29,1) n = 83	42,1 (28,4) n = 81	Sexe (Homme/Femme)	33/52 ; n = 85	33/50 ; n = 83	Poids moyen à l'inclusion kg (SD)	87,4 (21,9) n = 85	86,4 (21,6) n = 83	IMC moyen - kg/m² (SD)	31,5 (7,3) n = 85	30,7 (6,1) n = 83
		laluset crème	Crème neutre																						
	Taille moyenne de l'ulcère à l'inclusion - cm² (SD)	12,2 (11,3) n = 83	12,4 (10,1) n= 81																						
	Ancienneté moyenne de l'ulcère - jours (SD)	504 (402) n = 85	580 (385) n = 83																						
	Age moyen du patient à l'inclusion - années (SD)	68,9 (12,9) n = 85	70 (12,2) n = 83																						
	EVA moyenne à l'inclusion mm (SD)	44,0 (29,1) n = 83	42,1 (28,4) n = 81																						
	Sexe (Homme/Femme)	33/52 ; n = 85	33/50 ; n = 83																						
	Poids moyen à l'inclusion kg (SD)	87,4 (21,9) n = 85	86,4 (21,6) n = 83																						
IMC moyen - kg/m² (SD)	31,5 (7,3) n = 85	30,7 (6,1) n = 83																							
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant obtenu une cicatrisation complète à 20 semaines : <table><tr><td></td><td>laluset crème N=83</td><td>Crème neutre N=81</td><td>p</td></tr><tr><td>Population totale (n=164)</td><td>31,3 % (n=26)</td><td>14,8 % (n=12)</td><td>0,009</td></tr><tr><td>Strate ulcère de ≤ 20 cm² (n=109)</td><td>40,7 % (n=22)</td><td>18,2 % (n=10)</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Strate ulcère de > 20 cm² (n=55)</td><td>13,8 % (n=4)</td><td>7,7 % (n=2)</td><td>NS</td></tr></table> Aucune différence d'effet du traitement n'a été détectée par le test de Breslow-Day entre ces 2 strates de patients (p = 0,637).		laluset crème N=83	Crème neutre N=81	p	Population totale (n=164)	31,3 % (n=26)	14,8 % (n=12)	0,009	Strate ulcère de ≤ 20 cm² (n=109)	40,7 % (n=22)	18,2 % (n=10)	0,01	Strate ulcère de > 20 cm² (n=55)	13,8 % (n=4)	7,7 % (n=2)	NS								
		laluset crème N=83	Crème neutre N=81	p																					
	Population totale (n=164)	31,3 % (n=26)	14,8 % (n=12)	0,009																					
	Strate ulcère de ≤ 20 cm² (n=109)	40,7 % (n=22)	18,2 % (n=10)	0,01																					
	Strate ulcère de > 20 cm² (n=55)	13,8 % (n=4)	7,7 % (n=2)	NS																					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Patients dont l'ulcère cible est totalement cicatrisé (évaluation en aveugle centralisée) <table><tr><td>Cicatrisation complète</td><td>laluset crème (n = 83)</td><td>Comparateur neutre (n = 81)</td></tr><tr><td>Semaine 4 - n (%)</td><td>5 (6,02 %)</td><td>2 (2,47 %)</td></tr><tr><td>Semaine 8 - n (%)</td><td>12 (14,46 %)</td><td>3 (3,70 %)</td></tr><tr><td>Semaine 12 - n (%)</td><td>17 (20,48 %)</td><td>7 (8,64 %)</td></tr><tr><td>Semaine 16 - n (%)</td><td>22 (26,12 %)</td><td>9 (11,11 %)</td></tr><tr><td>Semaine 20 - n (%)</td><td>29 (34,94 %)</td><td>15 (18,52 %)</td></tr><tr><td>Semaine 23 - n (%)</td><td>28 (33,73 %)</td><td>17 (20,99 %)</td></tr></table>	Cicatrisation complète	laluset crème (n = 83)	Comparateur neutre (n = 81)	Semaine 4 - n (%)	5 (6,02 %)	2 (2,47 %)	Semaine 8 - n (%)	12 (14,46 %)	3 (3,70 %)	Semaine 12 - n (%)	17 (20,48 %)	7 (8,64 %)	Semaine 16 - n (%)	22 (26,12 %)	9 (11,11 %)	Semaine 20 - n (%)	29 (34,94 %)	15 (18,52 %)	Semaine 23 - n (%)	28 (33,73 %)	17 (20,99 %)			
	Cicatrisation complète	laluset crème (n = 83)	Comparateur neutre (n = 81)																						
	Semaine 4 - n (%)	5 (6,02 %)	2 (2,47 %)																						
	Semaine 8 - n (%)	12 (14,46 %)	3 (3,70 %)																						
	Semaine 12 - n (%)	17 (20,48 %)	7 (8,64 %)																						
	Semaine 16 - n (%)	22 (26,12 %)	9 (11,11 %)																						
	Semaine 20 - n (%)	29 (34,94 %)	15 (18,52 %)																						
Semaine 23 - n (%)	28 (33,73 %)	17 (20,99 %)																							

Pourcentage de réduction de la surface de l'ulcère (évaluation en aveugle centralisée)

Visites	Ialuset crème (n = 80)		Comparateur neutre (n = 81)	
	% de surface résiduelle	% de diminution de la surface	% de surface résiduelle	% de diminution de la surface
Semaine 4	74,0 %	-26,0%	85,9 %	-14,1 %
Semaine 8	63,2 %	-36,8 %	73,0 %	-27,0 %
Semaine 12	55,5 %	-44,5 %	65,4 %	-34,6 %
Semaine 16	53,2 %	-46,8 %	58,2 %	-41,8 %
Semaine 20	49,6 %	-50,4 %	53,9 %	-46,1 %
Semaine 23	48,4 %	-51,6 %	53,8 %	-46,2 %

Cicatrisation complète et confirmée 3 semaines après l'arrêt du traitement (visite de suivi)

Selon l'investigateur principal du site, le pourcentage de patients avec un ulcère cible complètement cicatrisé après 20 semaines (6 mois) de traitement, ou avant et dont la cicatrisation était toujours effective 3 semaines après l'arrêt du traitement est de 28,92 % dans le groupe « ialuset crème » et de 14,81 % dans le groupe contrôle.

Consommation totale d'analgésiques (nombre de doses) et pourcentage de patients ayant eu recours à des analgésiques durant l'essai.

Le nombre moyen de doses d'analgésiques consommés par les patients pendant la durée de l'essai a été de 39,9 dans le groupe « ialuset crème » et de 20,7 dans le groupe contrôle.

Le pourcentage de patients ayant eu recours aux analgésiques est de 38,55 % dans le groupe « ialuset crème » et de 41,98 % dans le groupe contrôle.

Compliance au traitement

L'analyse porte sur la « population d'analyse de la sécurité » (168 patients). Le pourcentage d'applications réellement effectuées par rapport au nombre théorique de jours d'application a été de 99,6 % dans le groupe « ialuset crème » et de 99,1 % dans le groupe contrôle.

Nombre de patients ayant développé une infection de l'ulcère cible pendant l'essai

3 patients dans le groupe « ialuset crème » (3,61 %) et 2 patients dans le groupe contrôle (2,47 %) ont développé une infection de l'ulcère cible.

Intensité de la douleur ressentie par le patient

Visites	Ialuset crème (n = 83)	Comparateur neutre (n = 81)
Valeur à l'inclusion	44,0 mm	42,1 mm
Semaine 4	-16,6 mm (-37,7 %)	-10,7 mm (-25,4 %)
Semaine 8	-21,4 mm (-48,6 %)	-17,6 mm (-41,8 %)
Semaine 12	-22,2 mm (-50,5 %)	-19,8 mm (-47,0 %)
Semaine 16	-24,0 mm (-54,5 %)	-25,2 mm (-59,9 %)
Semaine 20	-25,6 mm (-58,2 %)	-27,1 mm (-64,4 %)
Semaine 23	-24,8 mm (-56,4 %)	-27,1 mm (-64,4 %)

Effets indésirables

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme relié au traitement. Au total :

- 10 patients du groupe IALUSET CREME ont rapporté durant l'essai 12 événements indésirables reliés au traitement : 3 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite, 1 ulcère de la peau, 1 dermatite de contact, 1 érythème, 1 éruption papuleuse, 1 érosion de la peau, 2 érythèmes au site d'application et 1 infection au site d'application.
- 7 patients du groupe « comparateur neutre », ont rapporté 8 événements indésirables reliés au traitement : 3 douleurs au niveau de l'ulcère veineux, 1 dermatite, 1 ulcère de la peau, 1 prurit, 1 douleur aux extrémités et 1 complication de la plaie.