

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****EFFIDIA**

Compresses imprégnées d'acide
hyaluronique et crème à l'acide hyaluronique

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 4 octobre 2022

Faisant suite à l'examen du 4 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 octobre 2022.

Demandeur / Fabricant : FIDIA FARMACEUTICI S.P.A (Italie)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indication retenue	Traitement non séquentiel des ulcères de jambes
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	IALUSET crème et IALUSET compresse.
Amélioration du Service rendu (ASR)	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 24/10/2017, aucune donnée spécifique d'EFFIDIA n'a été transmise. Une nouvelle étude non spécifique d'EFFIDIA est fournie.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

– Modalités de prescription et d'utilisation	Application biquotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée. – Compresse : appliquer une ou plusieurs compresses sur l'ensemble de la plaie, en fonction de la taille de la lésion, en utilisant des pinces stériles pour manipuler la compresse ; recouvrir la zone traitée avec un bandage stérile ; – Crème : appliquer une fine couche de crème sur la surface de la plaie ; recouvrir la zone traitée avec une gaze stérile et un bandage stérile.
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. Sont notamment attendus les résultats de l'étude <i>post-market</i> « <i>Prospective, multicentric, post-market clinical investigation to evaluate the performance and safety of Connettivina Bio line in management of acute and chronic wounds</i> ».
Population cible	La population cible d'EFFIDIA ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication. La population rejointe des patients susceptibles d'être traités par pansements à base d'acide hyaluronique seuls est de l'ordre de 917 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	9
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	10
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	10
5.1 Spécifications techniques minimales	10
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	10
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	10
6.1 Comparateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASR	11
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	11
8. Durée d'inscription proposée	11
9. Population cible	11
Annexes	13

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références
EFFIDIA compresse	Compresse 10 x 10 cm, imprégnée de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), stérile	AQA9-04-3A
EFFIDIA crème	Crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile. Tube de 25g	AQA9-04-1B
EFFIDIA crème	Crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile. Tube de 100g	AQA9-04-1D

1.3 Conditionnement

- EFFIDIA compresse : stérile et boîte de 10.
- EFFIDIA crème : non stérile et tube de 25g ou 100g.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante : « Traitement non séquentiel des ulcères de jambes ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont IALUSET compresse et IALUSET crème.

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

EFFIDIA compresse et EFFIDIA crème ont été évalués pour la première fois par la Commission en 2012. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 13/02/2013 (Journal officiel du 19/02/2013).

¹ Arrêté du 13/02/2013 relatif à l'inscription du DM de la société FIDIA FARMACEUTICI SPA au chapitre 3 du titre I^{er} 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 19/02/2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 21/09/2022]

La dernière évaluation d'EFFIDIA compresse et EFFIDIA crème par la Commission date du 24/10/2017². Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 21/12/2017 (Journal officiel du 27/12/2017).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

- EFFIDIA compresse : compresses de format 10 x 10 cm, fournies stériles dans des enveloppes en aluminium/papier scellées. Dix compresses conditionnées unitairement dans une boîte.
- EFFIDIA crème : crème en tube d'aluminium pliable de 25 g ou de 100 g contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile.

3.3 Fonctions assurées

Recouvrement de plaies (ulcères de jambe), absorption des exsudats et maintien d'un milieu humide.

3.4 Actes associés

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

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

² Avis de la Commission du 24/10/2017 relatif à EFFIDIA, compresses imprégnées d'acide hyaluronique et crème à l'acide hyaluronique. HAS ; 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5414_EFFIDIA_24_octobre_2017_\(5414\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5414_EFFIDIA_24_octobre_2017_(5414)_avis.pdf)

³ Arrêté du 21/12/2017 relatif à l'inscription d'EFFIDIA de la société FIDIA FARMACEUTICI S.P.A au chapitre 3 du titre I 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 27/12/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 01/09/2022].

⁴ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), mise à jour en juillet 2022 (<http://www.ameli.fr/>) [consulté le 18 août 2022].

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 ; AMX : acte pratiqué par l'infirmier ou l'infirmière, applicable aux soins réalisés à domicile pour les patients dépendants en sus des séances ou des forfaits ; SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué EFFIDIA compresse et EFFIDIA crème à plusieurs reprises :

Date de l'avis	Indication retenue	SA/SR	ASA/ASR/ Comparateurs	Données fournies
25/09/2012 ⁶	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe.	SA suffisant	ASA de niveau V (absence d'amélioration) par rapport à IALUSET compresse et IALUSET crème	– 4 études publiées fournies à cette demande dont 2 études non retenues compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques. 2 études retenues non spécifiques prospectives, comparatives, randomisées, multicentriques ayant inclus 89 et 101 patients. – Revendication d'équivalence entre EFFIDIA et IALUSET.
24/10/2017 ²		SR suffisant	ASR de niveau V (absence d'amélioration) par rapport à IALUSET compresse et IALUSET crème	– Aucune nouvelle donnée spécifique à EFFIDIA n'est fournie. – Une étude non spécifique contrôlée randomisée ayant inclus 170 patients, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'IALUSET (compresse) par rapport aux pansements hydrocolloïdes DUODERM E dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

1 étude non spécifique est fournie.

Etude non spécifique prospective multicentrique, Mikosinski et al. (2021)⁷

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe 1.

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à groupes parallèles, randomisée en double aveugle conduite du 13 juin 2017 au 31 décembre 2018 chez des patients adultes en Europe. Les patients présentent un ou plusieurs ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse ou mixte (veineuse et artérielle, avec une composante veineuse prédominante) de plus de 2 mois et de moins de 4 ans. L'objectif de l'étude était de confirmer la supériorité en termes d'efficacité d'une application locale de compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique par rapport à une compresse de gaze neutre sans acide hyaluronique dans le traitement d'ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse ou mixte. Pour chaque patient de l'étude, une infirmière a traité quotidiennement l'ulcère en fonction du bras de

⁶ Avis de la Commission du 25/09/2012 relatif à EFFIDIA, compresses imprégnées d'acide hyaluronique et crème à l'acide hyaluronique. HAS ; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/effidia-25_septembre_2012_4312_avis.pdf

⁷ Mikosinski J, Di Landro A, Łuczak-Szymerska K, et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid-containing gauze pad in the treatment of chronic venous or mixed-origin leg ulcers: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. Wounds. 2021 ;33(6):147-157.

randomisation avec soit une compresse de gaze neutre, soit avec une compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique dosé à 0,05 %, jusqu'à guérison complète de l'ulcère (20 semaines maximum).

Chaque patient a eu 8 visites :

- Visite 1 : randomisation et 1er traitement.
- Visite 2 à 6 : soins et évaluation à 4, 8, 12, 16 et 20 semaines de traitement.
- Visite 7 : évaluation finale au 162^{ème} jour.

Le critère de jugement principal était la cicatrisation de l'ulcère (100% de réépithélialisation de la zone centrale de la plaie) à 20 semaines ou moins de traitement et confirmée 3 semaines plus tard. Ce critère était évalué par un dermatologue, en aveugle par rapport au type de compresse utilisé, à partir d'une photographie standardisée de l'ulcère cible.

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Les critères de jugement secondaires n'étaient pas hiérarchisés.

Résultats

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

	Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)	Groupe compresse de gaze neutre (n=81)	p-value
Cicatrisation complète de l'ulcère à 20 semaines	33 (39,8 %)	15 (18,5 %)	p = 0,002

Une différence significative de la cicatrisation complète de l'ulcère à 20 semaines entre le groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique et compresse de gaze neutre a été mise en évidence.

L'ensemble des résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en annexe 1. La différence de cicatrisation complète de l'ulcère évaluée par l'investigateur, la surface résiduelle de l'ulcère à la semaine 23 par rapport à la surface d'avant traitement et le temps pour obtenir une cicatrisation complète sont significatifs entre les 2 groupes.

Au total, 43 événements indésirables (32,9% des personnes) ont été signalés dans le groupe de compresses de gaze imprégnées d'acide hyaluronique et 44 (39,5% des personnes) dans le groupe des compresses de gaze neutres. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections, les troubles de la peau et du tissu sous cutané et les douleurs liées aux ulcères veineux. Aucune différence significative du pourcentage d'évènements indésirables n'a été constatée entre les groupes.

Commentaire méthodologique

Il s'agit d'une étude prospective. Cependant, l'étude présente plusieurs limites :

- Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été respecté pour le groupe de patients traités par compresses de gaze imprégnées d'acide hyaluronique ;
- Le nombre de patients a été calculé à partir d'hypothèses formulées sur le critère de jugement principal. La puissance statistique peut donc être faible pour les critères de jugement secondaires ;
- L'étude s'est limitée aux patients ne présentant pas tous les types de pathologies notamment certaines susceptibles de ralentir la cicatrisation comme le diabète. Ainsi, les résultats de l'étude

ne peuvent être généralisés aux patients atteints de diabète ou d'ulcère d'origine non vasculaire ;

- Les critères de jugement secondaires n'ont pas été hiérarchisés.

En conclusion, l'étude randomisée non spécifique semble montrer un effet positif de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des ulcères de jambe. Toutefois, cette étude présente des limites et il aurait été préférable d'évaluer de façon spécifique l'effet d'EFFIDIA sur la cicatrisation des ulcères de jambe.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude spécifique au DM n'est fournie.

Une étude clinique *post-market* « **Prospective, multicentric, post-market clinical investigation to evaluate the performance and safety of Connettivina Bio line in management of acute and chronic wounds** » est en cours. Il s'agit d'une étude clinique prospective, multicentrique et *post-market* visant à évaluer la tolérance et l'efficacité des dispositifs CONNETTIVINABIO (nom commercial d'EFFIDIA en Italie) dans la gestion des plaies aiguës et chroniques en pratique quotidienne. La durée de suivi des patients sera de 8 semaines maximum et la durée approximative de l'étude sera de 13 mois. L'objectif est de démontrer la performance de CONNETTIVINABIO en termes d'amélioration de l'aspect du lit de la plaie pour les plaies aiguës et chroniques, après 14 jours de traitement. Le critère de jugement principal sera le pourcentage de patients qui présentent un changement entre le début et 14 jours de traitement pour au moins un des paramètres suivants : amélioration du type de tissu de la plaie ; diminution de la quantité d'exsudat ; et amélioration du type d'exsudat.

Le protocole d'étude est fourni.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude Mikosinski *et al.*, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'événements indésirables de 0,0004 % au niveau mondial entre janvier 2017 et décembre 2021. Les incidents les plus fréquents portaient sur :

- Douleur au site d'application et érythème ;
- Hypersensibilité ;
- Erythème.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 1 nouvelle étude non spécifique d'EFFIDIA et le protocole d'une étude en cours *post-market* ont été fournis.

L'étude multicentrique, prospective et randomisée de Mikosinski *et al.* semble démontrer une supériorité en termes d'efficacité (cicatrisation) d'une application locale de compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique par rapport à une compresse de gaze neutre sans acide hyaluronique dans le

traitement d'ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse ou mixte. Aucune différence du pourcentage d'évènements indésirables n'a été constatée entre les groupes.

L'étude *post-market* en cours a pour objectif de démontrer la performance d'un équivalent strict d'EFFIDIA en termes d'amélioration de l'aspect du lit de la plaie pour les plaies aiguës et chroniques, après 14 jours de traitement.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies aiguës et chroniques 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.

Au vu des données, la Commission estime qu'EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse a une place dans la stratégie thérapeutique dans le traitement non séquentiel des ulcères de jambes.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse dans la stratégie thérapeutique de traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

4.2.2 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 a estimé la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3 %, et celle des ulcères de jambe à 1,6 %⁸.

Dans son rapport pour l'année 2014⁹, l'Assurance Maladie rapporte une prévalence des ulcères de jambe dans la population générale comprise entre 0,10 et 0,80 %, ce qui, extrapolé à la population française au 1^{er} janvier 2022¹⁰, représentait 67 800 à 542 500 personnes. Une analyse à partir des

⁸ 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.

⁹ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014, Rapport au Ministère chargé de la Sécurité Sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004), 11 juillet 2013. [rapport-activite-charges-produits-14 assurance-maladie.pdf \(ameli.fr\)](https://www.ameli.fr/rapport-activite-charges-produits-14-assurance-maladie.pdf)

¹⁰ Population française au 1^{er} janvier 2022. INSEE. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5225246#tableau-figure1>

données de remboursement de 2011 a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixtes étaient pris en charge à domicile tous les ans en France.

4.2.3 Impact

EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse répondent à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des ulcères de jambe dans la population française, EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse ont un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription d'EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse sur la liste des Produits et Prestations et 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 jambes.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Application biquotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée.

- Compresse : appliquer une ou plusieurs compresses sur l'ensemble de la plaie, en fonction de la taille de la lésion, en utilisant des pinces stériles pour manipuler la compresse ; recouvrir la zone traitée avec un bandage stérile ;
- Crème : appliquer une fine couche de crème sur la surface de la plaie ; recouvrir la zone traitée avec une gaze stérile et un bandage stérile.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

IALUSET crème et IALUSET compresse.

6.2 Niveau d'ASR

Une étude clinique spécifique post marché est en cours. Elle a pour objectif de démontrer la performance d'un équivalent strict d'EFFIDIA en termes d'amélioration de l'aspect du lit de la plaie pour les plaies aiguës et chroniques, après 14 jours de traitement.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) d'EFFIDIA crème et EFFIDIA compresse par rapport à IALUSET crème et IALUSET compresse.

7. 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.

Sont notamment attendus les résultats de l'étude post-market « *Prospective, multicentric, post-market clinical investigation to evaluate the per-formance and safety of Connettivina Bio line in management of acute and chronic wounds* ».

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement non séquentiel des ulcères de jambe. Les données épidémiologiques disponibles n'ont pas permis d'identifier l'incidence des ulcères de jambes dans la population française.

La population rejointe des patients susceptibles d'être traités par pansements à base d'acide hyaluronique seuls peut être calculée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie. Le tableau ci-dessous mentionne le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement par l'Assurance Maladie d'une boîte de pansements ou compresse à base d'acide hyaluronique inscrits sur la LPPR.

Libellés (code LPP)	Désignation	2017	2018	2019	2020	2021
EFFIDIA						
1335040	Pansement à base d'acide hyaluronique, FIDIA, EFFIDIA, B/10. Compresse 10 × 10 cm, imprégnée de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), stérile.	686	781	1 282	1 371	1 727

1353485	Pansement à base d'acide hyaluronique, FIDIA, EFFIDIA, tube 100 g. Crème en tube de 100 g contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile	90 409	107 323	123 689	114 419	128 874
IALUSET						
1348550	Pansement à base d'acide hyaluronique, GENEVRIER, IALUSET, les 10. Compresse imprégnée de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'acide hyaluronique (2 mg par compresse), IALUSET, boîte de 10 (10 cm × 10 cm).	46 759	44 868	43 563	35 942	32 688
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.	487 357	519 090	542 245	488 641	519 241
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.	171 278	188 142	206 253	201 722	231 258
TOTAL		796 489	860 204	917 032	842 095	913 788

La population rejointe est de l'ordre de 917 000 patients en 2019, en augmentation depuis 2017. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible d'EFFIDIA ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication.

La population rejointe des patients susceptibles d'être traités par pansements à base d'acide hyaluronique seuls est de l'ordre de 917 000 patients par an.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Etude Mikosinski J, Di Landro A, Łuczak-Szymerska K, Soriano E, Caverzasio C, Binelli D, et al. Efficacy and Safety of a Hyaluronic Acid-Containing Gauze Pad in the Treatment of Chronic Venous or Mixed-Origin Leg Ulcers: A Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Trial. Wounds. 2021 Jun;33(6):147-157.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, à groupes parallèles, randomisée, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Du 13 juin 2017 au 31 décembre 2018. Durée de l'étude : 162 jours.
Objectif de l'étude	Confirmer la supériorité d'une application locale de compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique par rapport à une compresse de gaze neutre de dans le traitement des ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse ou mixte.
Méthode	
Critères de sélection	Adultes, hommes et femmes, âgés de plus de 18 ans, présentant un ou plusieurs ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse ou mixte (veineuse et artérielle, avec une composante veineuse prédominante) d'une durée supérieure à 2 mois et inférieure à 4 ans.
Cadre et lieu de l'étude	12 centres ambulatoires, privés ou publics, dont 10 en Pologne et 2 en France, ayant une expérience dans le traitement des ulcères chroniques du membre inférieur.
Produits étudiés	Pour le groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique, le produit était le suivant : – Pansement à dose fixe de 10 cm x 10 cm, stérile, prêt à l'emploi, à usage topique, imprégné de hyaluronate de sodium à 0,05 %, contenant en outre du macrogol, du glycérol et de l'eau purifiée. Pour l'étude, le pansement de gaze imprégnée d'acide hyaluronique a été fourni en paquets de 10. Pour le groupe comparateur compresse de gaze neutre, le produit était le suivant : – Pansement de 10 cm x 10 cm, stérile, prêt à l'emploi, à usage topique, contenant en outre du macrogol, du glycérol et de l'eau purifiée. Pour l'étude, le pansement de gaze neutre a été fourni en paquets de 10.
Critère de jugement principal	Cicatrisation de l'ulcère (100% de réépithélialisation de la zone centrale de la plaie) à 20 semaines ou moins de traitement et confirmée 3 semaines plus tard.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient les suivants : – le pourcentage d'ulcères cibles complètement guéris évalué par l'investigateur ; – la surface résiduelle de l'ulcère cible par rapport aux valeurs de départ ; – l'état de la peau péri-ulcéreuse ; – la quantité totale d'analgésiques utilisée ; – l'incidence de l'infection au site de l'ulcère cible ; – l'adhésion du patient au traitement ; – le temps nécessaire pour obtenir une guérison complète ; – l'intensité de la douleur mesurée par une échelle visuelle analogique.
Taille de l'échantillon	Le nombre calculé de sujets nécessaires dans chaque groupe est de 84. – Pour le groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique, 82 sujets ont été inclus. – Pour le groupe comparateur compresse de gaze neutre, 86 sujets ont été inclus.
Méthode de randomisation	Randomisation réalisée par système centralisé selon un schéma 1 :1. L'étude a été réalisée en double aveugle. Une stratification en fonction de la taille de l'ulcère a été réalisée (≤ 20 cm ² ou > 20 cm ²).
Méthode d'analyse des résultats	Les proportions d'ulcères complètement cicatrisés dans les deux groupes ont été comparées par l'utilisation d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel khi-deux. La différence de proportions des effets indésirables entre les deux groupes a été évaluée par le test du khi-deux. Le délai de cicatrisation a été évalué par une analyse de Kaplan-Meier.

Résultats

Nombre de sujets analysés	168 patients ont reçu au moins une application d'un des deux traitements de l'étude (82 dans le groupe traité par compresses à l'acide hyaluronique et 86 dans le groupe traité par compresses). 164 patients ont été inclus pour l'analyse des critères de jugement principal et secondaires (83 dans le groupe traité par compresses à l'acide hyaluronique et 81 dans le groupe traité par compresses). 144 patients ont terminé l'étude (71 dans le groupe traité par compresses à l'acide hyaluronique et 73 dans le groupe traité par compresses).																										
Durée du suivi	Du 13 juin 2017 au 31 décembre 2018, durée de l'étude 162 jours. Au total 25 patient ont arrêté l'étude : 18 pour raisons personnelles (9 patients par groupe de traitement), 3 patients du groupe compresses imprégnées d'acide hyaluronique (2 en raison des effets indésirables et 1 pour autres raisons), 2 du groupe compresses de gaze neutre pour manque d'efficacité. Une personne dans chaque groupe a été perdue de vue.																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes de l'étude semblent être équilibrés de par les caractéristiques démographiques des patients notamment pour ce qui relève du genre. De façon similaire, les deux groupes semblent équilibrés pour ce qui a trait aux antécédents et aux durées des ulcères de la jambe. Les écarts observés entre les deux groupes et qui concernent notamment les antécédents médicaux tels que les troubles du métabolisme et de la nutrition ainsi que les interventions chirurgicales et médicales ne semblent pas être de nature à affecter les résultats de l'étude. Cependant, la qualité méthodologique de l'étude aurait gagné à réduire les écarts relatifs aux patients présentant des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés.																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont présentés dans le tableau ci-dessous : <table> <tr> <th></th><th>Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)</th><th>Groupe compresse de gaze neutre (n=81)</th><th>p-value</th></tr> <tr> <td>Cicatrisation complète de l'ulcère à 20 semaines</td><td>33 (39,8 %)</td><td>15 (18,5 %)</td><td>p = 0,002</td></tr> </table>				Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)	Groupe compresse de gaze neutre (n=81)	p-value	Cicatrisation complète de l'ulcère à 20 semaines	33 (39,8 %)	15 (18,5 %)	p = 0,002																
	Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)	Groupe compresse de gaze neutre (n=81)	p-value																								
Cicatrisation complète de l'ulcère à 20 semaines	33 (39,8 %)	15 (18,5 %)	p = 0,002																								
Résultats inhérents au(x) critères de jugement secondaires	Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous : <table> <tr> <th></th><th>Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)</th><th>Groupe compresse de gaze neutre (n=81)</th><th>p-value</th></tr> <tr> <td>Cicatrisation complète de l'ulcère évaluée par l'investigateur</td><td>27 (32,5%)</td><td>11 (13,6%)</td><td>p = 0,004</td></tr> <tr> <td>Surface résiduelle de l'ulcère à la semaine 23 par rapport à la surface d'avant traitement</td><td>41,1 %</td><td>81,6 %</td><td>p = 0,008</td></tr> <tr> <td>Etat de la peau péri-ulcéreuse</td><td colspan="2">Résultats non statistiquement significatifs, à l'exception d'une incidence plus élevée de purpura et de suintement pour le groupe compresse de gaze neutre</td><td></td></tr> <tr> <td>Quantité totale d'analgésiques utilisée</td><td colspan="2">Aucune différence significative.</td><td></td></tr> <tr> <td>Infection de l'ulcère après la 1ère application d'une compresse</td><td colspan="2">Aucune différence significative.</td><td></td></tr> </table>				Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)	Groupe compresse de gaze neutre (n=81)	p-value	Cicatrisation complète de l'ulcère évaluée par l'investigateur	27 (32,5%)	11 (13,6%)	p = 0,004	Surface résiduelle de l'ulcère à la semaine 23 par rapport à la surface d'avant traitement	41,1 %	81,6 %	p = 0,008	Etat de la peau péri-ulcéreuse	Résultats non statistiquement significatifs, à l'exception d'une incidence plus élevée de purpura et de suintement pour le groupe compresse de gaze neutre			Quantité totale d'analgésiques utilisée	Aucune différence significative.			Infection de l'ulcère après la 1ère application d'une compresse	Aucune différence significative.		
	Groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique (n=83)	Groupe compresse de gaze neutre (n=81)	p-value																								
Cicatrisation complète de l'ulcère évaluée par l'investigateur	27 (32,5%)	11 (13,6%)	p = 0,004																								
Surface résiduelle de l'ulcère à la semaine 23 par rapport à la surface d'avant traitement	41,1 %	81,6 %	p = 0,008																								
Etat de la peau péri-ulcéreuse	Résultats non statistiquement significatifs, à l'exception d'une incidence plus élevée de purpura et de suintement pour le groupe compresse de gaze neutre																										
Quantité totale d'analgésiques utilisée	Aucune différence significative.																										
Infection de l'ulcère après la 1ère application d'une compresse	Aucune différence significative.																										

	Adhésion du patient au traitement	99,7 %	99,3 %	Aucun test statistique.
	Temps pour obtenir une cicatrisation complète	L'analyse de Kaplan-Meier a mis en évidence une probabilité de cicatrisation complète plus rapide dans le groupe compresse de gaze imprégnée d'acide hyaluronique que dans le groupe compresse de gaze neutre.		p = 0,005
	Intensité de la douleur mesurée par une échelle visuelle analogique	Non significatif aux semaines 8 et 16.		
Effets indésirables	43 événements indésirables (27 patients soit 32,9% des personnes) ont été signalés dans le groupe de compresses de gaze imprégnées d'acide hyaluronique et 44 (34 patients soit 39,5% des personnes) dans le groupe des compresses de gaze neutres. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections, les troubles de la peau et du tissu sous cutanée et les douleurs liées aux ulcères veineux. Aucune différence significative du pourcentage d'évènements indésirables n'a été constatée entre les groupes.			
Commentaires	Le design de l'étude ainsi que les résultats obtenus permettent de conclure au rôle bénéfique de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des ulcères. Cependant, une étude explorant spécifiquement l'effet d'EFFIDIA sur la cicatrisation aurait été plus pertinente afin de statuer sur l'intérêt de l'utilisation d'EFFIDIA dans la prise en charge des ulcères de jambe. De plus, cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques : – Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été rigoureusement respecté pour le groupe de patients traités par compresses de gaze imprégnées d'acide hyaluronique ; – Le nombre de patients a été calculé à partir d'hypothèses formulées sur le critère de jugement principal. La puissance statistique peut donc être faible pour les critères de jugement secondaires ; – L'étude s'est limitée aux patients ne présentant pas tous les types de pathologies notamment certaines susceptibles de ralentir la cicatrisation comme le diabète. Ainsi, les résultats de l'étude ne peuvent être généralisé aux patients atteints de diabète ou d'ulcère d'origine non vasculaire ; – Les critères de jugement secondaires n'ont pas été hiérarchisés.			