

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****URGOSTART BORDER****Pansements****Renouvellement d'inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 28 janvier 2025**

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 8 octobre 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 28 janvier 2025. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 28 janvier 2025.

Demandeur / Fabricant : Laboratoires URGO (France)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Traitement des : – Ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ; – Ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Pansements URGOTUL BORDER.
Amélioration du Service rendu (ASR)	– ASR de niveau IV dans l'indication des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ; – ASR de niveau III dans l'indication du traitement de l'ulcère du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	– Une étude sur la base de données SNDS, évaluant et modélisant en vie réelle l'efficacité et des critères en lien avec les impacts organisationnels des pansements de la gamme URGOSTART. Cette étude sur groupes appariés a comparé des patients incidents sur la période

2018-2020, traités avec une compression multitype et des pansements soit neutres (1 949 patients) soit appartenant à gamme URGOSTART (1 062 patients).

– Deux études réalisées en Allemagne, retenues à titre d'information :

1. Etude Dissemond et al 2020, prospective observationnelle non contrôlée, conduite dans 130 centres. Les objectifs principaux étaient d'observer le taux de cicatrisation des plaies, la progression de la cicatrisation des plaies, la tolérance locale et l'acceptabilité du pansement. L'étude a inclus 1 140 patients, suivis en moyenne 56 ± 34 jours.
2. Etude Augustin et al 2021, prospective observationnelle non contrôlée, conduite dans 105 centres. Les objectifs principaux étaient d'observer le taux de cicatrisation des plaies, la progression de la cicatrisation, la tolérance locale, l'acceptabilité du pansement et la qualité de vie des patients (questionnaire validé Wound-QoL-17). Un total de 1 021 patients ayant des plaies chroniques (y compris des ulcères de jambe et des ulcères du pied diabétique) ont été traités, dont 961 patients analysés. La durée moyenne de suivi était de 62 ± 37 jours.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- Spécifications techniques
- Modalités de prescription et d'utilisation

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

Prescription classique par le personnel soignant habilité.

Remarque : La Commission rappelle l'intérêt de la mise à disposition effective de conditionnements par 5 pansements afin de permettre une dispensation optimisée, éviter le gaspillage et réduire l'impact sur l'environnement.

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'absence de données épidémiologiques précises disponibles, la population cible des pansements URGOSTART BORDER ne peut être estimée avec précision.

À titre informatif, entre 191 000 et 445 000 personnes par an en France seraient atteintes d'ulcères veineux ou mixtes, ou de mal perforant plantaire actif ou cicatrisé (patients diabétiques).

Avis 2 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	5
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	14
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	16
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	17
6.1 Comparateurs retenus	17
6.2 Niveau d'ASR	17
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	18
8. Durée d'inscription proposée	18
9. Population cible	18

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

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

Modèles	Dimensions	Unités/boîte	Références
URGOSTART BORDER	8 cm x 8 cm	10	604251
	8 cm x 8 cm	16	552586
	13 cm x 13 cm	10	604252
	13 cm x 13 cm	16	552589
	15 cm x 20 cm	10	604253
	15 cm x 20 cm	16	552598
	20 cm x 20 cm	10	604250
	20 cm x 20 cm	16	552585

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile, en boîte de 10 ou 16 pansements.

Remarque : La Commission rappelle l'intérêt de la mise à disposition effective de conditionnements par 5 pansements afin de permettre une dispensation optimisée, éviter le gaspillage et réduire l'impact sur l'environnement.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes, à prédominance veineuse en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
- Le traitement de l'ulcère du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les pansements URGOTUL BORDER.

1.4.3 ASR revendiquée

Une ASR de niveau III est revendiquée dans les deux indications.

2. Historique du remboursement

Les pansements URGOSTART BORDER ont été évalués par la Commission le 21/10/2014¹ et ont été inscrits sur la LPPR par arrêté du 24/07/2015². Leur renouvellement d'inscription a fait l'objet de l'avis de la Commission du 26/07/2018³.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Tous les pansements de la gamme URGOSTART (URGOSTART, URGOSTART INTERFACE, URGOSTART BORDER, URGOSTART PLUS BORDER, URGOSTART PLUS ABSORB et URGOSTART PLUS COMPRESSE) ont en commun une trame (ou matrice) non occlusive au contact de la plaie, portant la dénomination commerciale « matrice TLC-NOSF ».

Cette trame contient de la carboxyméthylcellulose, de la vaseline, de la paraffine, un antioxydant, un polymère de cohésion, un agent mouillant et un oligosaccharide micronisé dénommé « NOSF ».

Les pansements URGOSTART BORDER associent une matrice « TLC-NOSF » placée au contact de plaie, une compresse en mousse de polyuréthane, un support semi-perméable et un bord adhésif siliconé.

3.3 Fonctions assurées

Recouvrement de plaies, maintien d'un environnement humide, absorption des exsudats et retrait atraumatique de la trame au contact de la plaie.

3.4 Actes associés

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

Libellé de l'acte	Coefficient	Lettre clé ⁵
Article 2 – Pansements courants		
Autre pansement	2	AMI ou SFI

¹ Avis de la Commission URGOSTART BORDER du 21 octobre 2014 [lien](#)

² Arrêté du 24 juillet 2015 relatif à l'inscription des pansements URGOSTART BORDER des Laboratoire URGO. Journal Officiel du 29 juillet 2015 [lien](#)

³ Avis de la Commission URGOSTART BORDER du 26/07/2018. [lien](#)

⁴ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), version du 23 mars 2023. <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 ; 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 notamment fondé l'avis URGOSTART BORDER du 26/07/2018 sur les données suivantes (ayant éventuellement déjà fait l'objet d'un examen et/ou ayant été obtenues avec d'autres références de la gamme) :

Ulcère de jambe veineux

- Une revue de la collaboration Cochrane⁶ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des matrices modulant l'activité des protéases dans le traitement des ulcères de jambe veineux.
- L'avis du 20/03/2012 relatif aux pansements URGOSTART, ayant analysé l'étude contrôlée randomisée CHALLENGE⁷.

Plaies du pied diabétique

L'étude EXPLORER⁸ : étude contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 240 patients évaluant l'efficacité des pansements URGOSTART INTERFACE par rapport au pansement URGOTUL dans la prise en charge d'ulcères chroniques neuro-ischémiques (ischémie non critique), non infectés, du pied chez des patients diabétiques. Le critère de jugement principal, évalué en intention de traiter, était le pourcentage de plaies complètement cicatrisées à 20 semaines.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Une actualisation d'une évaluation technologique du NICE⁹ déjà examinée par la Commission en 2020¹⁰, jugeant coût-efficaces les pansements de la gamme URGOSTART est fournie (les conclusions étant notamment fondées sur les études CHALLENGE et EXPLORER). Cette évaluation du NICE n'est donc pas décrite à nouveau.

4.1.1.3 Données spécifiques

⁶ Westby MJ, Norman G, Dumville JC, Stubbs N, & Cullum N. Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016 (12)

⁷ Meaume S, Domp Martin A, Lazareth I, Sigal M, Truchetet F, Sauvadet A, Bohbot S. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomized controlled trial. Journal of Wound Care. 2017; 26 (7): 368-379

⁸ Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J. L., Alfayate-García, J. M., Martini, J., Petit, J. M., Rayman, G., et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018 Mar;6(3):186-196. Epub 2017 Dec 20

⁹ National Institute for Health and Care Excellence. UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers (updated 4 April 2023) <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42/resources/urgostart-for-treating-diabetic-foot-ulcers-and-leg-ulcers-pdf-64372052418757>

¹⁰ Avis de la Commission URGOSTART PLUS du 11/02/2020. [lien](#)

Le dossier est argumenté à l'aide :

- Des études déjà examinées dans les avis précédents (notamment CHALLENGE et EXPLORER) et ne sont donc pas à nouveau détaillées ;
- Trois rapports d'une étude en vie réelle basée sur les données du SNDS ¹¹ et l'article Meaume et al en découlant ¹²; l'objectif de ces travaux était d'évaluer l'efficacité et des critères en lien avec l'impact organisationnel des pansements URGOSTART chez les patients atteints d'ulcères veineux de jambe ;
- Deux études allemandes : Dissemond et al. 2020 ¹³ et Augustin et al. 2021 ¹⁴, de faible niveau de preuve et retenues à titre d'information ;
- De l'étude Mullings et al. 2019 évaluant l'impact de l'introduction des pansements URGOSTART dans un protocole de soins au Royaume-Uni ¹⁵ (non retenue compte tenu de son objectif et de sa méthodologie de faible qualité).

– **Analyses de données en vie réelle / études fondées sur le SNDS**

Premier volet du rapport : efficacité des pansements en vie réelle

Le premier volet du rapport consiste en une analyse réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), portant sur la population incidente de patients atteints d'ulcère veineux de jambe en France, traités par un système de compression multitype et des pansements de la gamme URGOSTART ou des pansements neutres.

Son objectif principal était d'estimer l'efficacité du type de pansement utilisé (gamme URGOSTART « TLC-NOSF » vs pansements neutres), en termes de délai de cicatrisation, dans l'ulcère veineux de jambe (UVJ), traité simultanément par un système de compression veineuse dit « multitype ».

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire la population présentant un UVJ traité par système de compression veineuse multitype, en fonction du type de pansement utilisé (gamme URGOSTART vs pansements neutres).
- Calculer le coût de prise en charge par ulcère cicatrisé en fonction du type de pansement utilisé.
- Identifier les facteurs prépondérants dans le coût d'une prise en charge globale du patient traité pour un UVJ par compression multitype, en fonction du type de pansement utilisé.
- Evaluer l'impact des pansements TLC NOSF vs neutres sur le nombre et le rythme de passages infirmiers et les consultations des médecins généralistes et spécialistes.
- Evaluer l'impact des pansements TLC NOSF vs neutres sur le nombre d'unités utilisées pour les pansements et la compression

Les données utilisées étaient celles du SNDS (SNIIRAM-PMSI) pour tous les régimes (dont RG, RSI désormais intégré dans le RG, MSA) correspondant à 99% de la population résidant en France au cours de la période 2018-2020. Les patients sélectionnés étaient les patients incidents (entre juillet

¹¹ Analyses non publiées basées sur les données du SNDS, fournies sous forme de 3 rapports : 1. Rapport Median Conseil du 13/11/2023 : Efficacité des pansements dans l'UVJ ; 2. Rapport Median Conseil du 13/11/2023 : Impact organisationnel ; 3. Rapport Vyoo Agency du 30/01/2024 : Analyse d'impacts organisationnel et budgétaire par modélisation.

¹² Meaume S, Senet P, Thomé B, Aragno VA, Bohbot S et al. Impact of primary dressings on healing of venous leg ulcers treated with multitype compression - National cohort study from the French health insurance database. *Journal of Wound Care*. 2024, 33(9) 678-686.

¹³ Dissemond J, Lützkendorf S, Dietlein M, Neßeler I, Becker E, Möller U et al. Clinical evaluation of polyabsorbent TLC-NOSF dressings on chronic wounds: a prospective, observational, multicentre study of 1140 patients. *J Wound Care*. 2020; 29(6): 350-61.

¹⁴ Augustin M, Keuthage W, Lobmann R, Lützkendorf S, Groth H, Möller U, et al. Clinical evaluation of UrgoStart plus dressings in real-life conditions: Results of a prospective multicentre study on 961 patients. *J Wound Care*. 2021 Dec 02; 30(12): 966-78.

¹⁵ Mullings, J. Embedding National Institute for Health and Care Excellence Guidance into a Leg Ulcer Pathway. *Br J Community Nurs* 2019, 24 (Sup9), S6–S11. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2019.24.Sup9.S6>.

2018 et mars 2020), âgés > 55 ans, traités par un système de compression veineuse multitype et des pansements.

Les critères *a minima* de délivrance de bandes de compression et de pansements étaient :

- 3 boîtes pour les bandes lavables (10 pour les bandes non-lavables) sur la durée du traitement.
- 20 pansements sur 2 mois (61 jours), avant ou après la 1ère délivrance de bandes.

Étaient exclus les patients :

- Agés de < 55 ans.
- Hospitalisés pour angiopathie périphérique.
- N'ayant pas de délivrance en pharmacie de bandes de compression recommandées dans UVJ.
- Sans code patient unique.
- Nés avant 1903 ou après 1990 (erreur manifeste sur l'âge).
- Relevant du régime 99 ou un petit régime (clercs de notaire, Sénat, Assemblée Nationale).
- Non considérés comme des nouveaux cas au 01/07/2018 ou dont la 1ère délivrance de système de compression est postérieure à mars 2020.
- Sans passage infirmier dans le mois après leur 1ère délivrance de bande de compression.
- Décédés ou admis en EHPAD dans les 3 mois (91 jours) après la dernière délivrance de pansement ou bande de compression.

Seuls les patients « purs », c'est-à-dire utilisant un seul type de pansement (neutre ou gamme URGOSTART « TLC NOSF ») sur toute la durée du traitement étaient retenus pour l'analyse principale. La population était analysée en fonction de la taille de la plaie à l'inclusion, estimée par la taille des compresses des premiers pansements délivrés (surface $\leq 100 \text{ cm}^2$ ou $> 100 \text{ cm}^2$).

La durée de cicatrisation était supposée correspondre à la durée de traitement, calculée comme suit :

- Début de traitement : date de premier passage infirmier (codé AMI ou AMX 2 ou 4 ou 11 ou 5.1) dans le mois suivant la première délivrance de bandes de compression, ou date d'entrée à l'hôpital en cas d'hospitalisation pour UVJ dans la semaine précédant la première délivrance ;
- Fin de traitement : date du dernier passage infirmier (maximum 30/11/2020) dans les 2 mois qui suivent la date de dernière délivrance de bandes (donc maximum 30/09/2020)¹⁶, définie par le fait que cette délivrance n'est pas suivie d'une autre délivrance de bandes ou de pansements dans les 3 mois, ni d'hospitalisation dans les 3 mois ; à défaut la date de fin de traitement¹⁷.

Remarque : aucune validation de cet algorithme n'est fournie.

Résultats :

Description des patients « purs » et des comorbidités, après appariement :

	Neutre	TLC-NOSF
Nombre de patients	2 268	1 134
Age moyen (ET)	77,98 (10,35)	77,90 (10,33)
Proportion de femmes	0,62	0,62
Score MRMI moyen (ET)	4,06 (2,33)	4,05 (2,31)
HTA, traitements antihypertenseurs	0,339	0,354

¹⁶ En l'absence de passage infirmier, la date de fin de traitement est donc la date de dernière délivrance de bande de compression ou de pansement (maximum 30/09/2020).

¹⁷ soit le 31/12/2020 (= date de fin du suivi)

Insuffisance cardiaque	0,153	0,153
Diabète	0,294	0,286
Dénutrition	0,047	0,049
Hémophilie ou troubles de l'hémostase graves	0,001	0,003
Traitement antalgique ou anti-inflammatoire	0,487	0,489
Patients bénéficiaires de CMU-C, ACS ou C2S	0,054	0,059
Patients en ALD 3 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	0,039	0,044
Patients bénéficiaires de l'AAH	0,015	0,014
Moyenne au score APL MG (ET)	4,16 (1,2)	4,13 (1,25)
Moyenne du nombre d'infirmières dans le bassin de vie (ET)	449 (772)	436 (827)
Délivrance de pansements à l'argent	0,069	0,065
Taille de compresse (1ère délivrance) ≤ 100 cm ²	0,41	0,404
Taille de compresse (1ère délivrance) > 100 cm ²	0,59	0,596

Délai médian et quartiles de cicatrisation par groupe (test de log-rank) :

	Q1 (25%)	Médiane	Q3 (75%)
TLC-NOSF (N = 1 134)	52 jours [47 ; 55]	87 jours [84 ; 92]	152 jours [142 ; 167]
Neutre (N = 2 268)	66 jours [63 ; 69]	125,5 jours [120 ; 131]	263 jours [243 ; 283]
p		< 0,0001	< 0,0001

Remarque : l'analyse des coûts (limitée aux cas de cicatrisation) est également fournie dans les rapports mais ne relève pas de la CNEDiMTS.

Deuxième volet du rapport : aspects organisationnels

Les objectifs du deuxième volet du rapport étaient d'évaluer, sur la population étudiée dans le volet précédent et sur toute la durée de traitement, des éléments liés à l'impact organisationnel de l'utilisation des pansements neutres vs TLC NOSF, en termes de :

- Nombre de visites infirmières et de consultations médicales ;
- Nombre de boîtes de pansements (et des autres dispositifs médicaux remboursés liés à l'acte de soin) liée à l'évolution positive (cicatrisation de l'ulcère).

La population d'étude issue de l'étude SNDS initiale a été sélectionnée comme suit :

- Patients avec délivrance de bandes de compression recommandées dans l'indication ulcère veineux dans la période 2018 - 2020 : 179 916 patients
- Patients incidents au 01/07/2018 avec première délivrance avant le 01/04/2020 : 98 718 patients
- Population avec ulcère de jambe : 44 856 patients
- Population avec ulcère de jambe non décédés dans les 3 mois (91 jours) après la dernière délivrance de pansement ou bande de compression, avec passage infirmier dans le mois après leur première délivrance de bande de compression, de plus de 55 ans, avec une seule marque de bande de compression (dits « patients purs ») : 25 255 patients
- Population avec bandes multitypes, avec au moins une délivrance de pansements NOSF ou neutre sur la durée de traitement, sans code géographique manquant et disponible dans la cartographie de la Cnam : 16 081 patients

- Parmi ces patients, patients avec au moins 100% de pansements TLC-NOSF ou 100% de pansements neutres (patients dits « purs ») : 12 507 patients
- Parmi ces patients : patients appariés sur un score de propension et cicatrisés : 1 949 patients avec pansements neutres, 1 062 avec pansements TLC NOSF.

Résultats

Moyenne (pour les patients cicatrisés¹⁸) du nombre d'actes et passages infirmiers, de visites chez un médecin généraliste et chez un dermatologue-vénérologue sur la durée de cicatrisation, par groupe de patients et p-valeurs des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney :

Groupe	Neutre	TLC-NOSF	p	Total
Nombre de patients	1 949	1 062		3 011
Moyenne du nombre d'actes infirmiers par patient (std)	102 (122)	78 (95)	< 0,001	94 (114)
Moyenne du nombre de passages infirmiers par patient (std)	81 (78)	64 (62)	< 0,001	75 (73)
Moyenne du nombre de visites chez un médecin généraliste par patient (std)	5 (5,4)	3,6 (3,6)	< 0,001	4,5 (4,9)
Moyenne du nombre de visites chez un dermatologue-vénérologue par patient (std)	0,34 (1,1)	0,3 (0,9)	0,472	0,33 (1,0)

Par ailleurs, la moyenne du nombre de délivrances de bandes de compression et de pansements par ulcère cicatrisé sur la durée de cicatrisation (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney) indique une consommation plus faible de pansements dans le groupe TLC NOSF :

Groupe	Neutre	TLC-NOSF	p	Total
Nombre de patients	1 949	1 062		3 011
Moyenne du nombre de boîtes de système de compression par patient (std)	41,5 (54,4)	36,6 (47,2)	0,176	39,8 (52)
Moyenne du nombre de pansements d'intérêt (neutres ou TLC NOSF) par patient (std)	92,7 (129,5)	51,5 (65,1)	< 0,001	78,1 (112,9)
Moyenne du nombre de pansements « autres » par patient (std)	60,9 (123,4)	36,6 (81,7)	< 0,001	52,3 (111,1)

A noter : à l'inverse du nombre de pansements d'intérêt utilisés, aucune différence significative du nombre de boîtes de systèmes de compression n'est rapportée.

Troisième volet du rapport : modélisation relative à l'impact organisationnel et cycle de vie

Les données précédentes et les données issues des études cliniques ont servi à modéliser deux cohortes de patients, dans l'ulcère du pied diabétique et l'ulcère veineux de jambe. L'objectif était d'estimer les soins consommés jusqu'à cicatrisation lorsqu'un patient était traité avec URGOSTART ou avec un pansement neutre (sans intégrer de notion de parts de marché).

Résultats

Le nombre de passages infirmiers et de consultations médicales a été modélisé pour deux cohortes (10 000 patients porteurs d'UPD sur 5 ans et 18 300 patients atteints d'UVJ sur 3 ans).

¹⁸ Exclusion des patients non cicatrisés par censure à la date prédéfinie de fin d'étude.

En moyenne et sur l'ensemble de la prise en charge, l'économie calculée était de :

	Boîtes de 16 pansements	Bandes de compression	Déplacements infirmiers	Consultations médicales	Hospitalisations
UPD	8	-	127	8,6	0,2
UPJ	3,4	55	55	5	-

Sur l'ensemble de la prise en charge des deux cohortes modélisées, les pansements URGOSTART permettaient ainsi d'économiser :

- Cohorte UPD : environ 80 000 boîtes de pansement (B/16) pour le traitement de 10 000 patients ;
- Cohorte UVJ : 63 200 boîtes de pansement (B/16) et > 1 million de bandes de compression (avec changement des bandes à chaque passage infirmier) pour le traitement de 18 300 patients.

Une ACV (analyse de cycle de vie selon les normes ISO 14040 et ISO 14044) non comparative a été réalisée afin d'évaluer l'impact écologique d'une boîte de 16 unités de URGOSTART PLUS BORDER. Les impacts sur l'empreinte écologique étaient mesurés « *faibles à moyens* », à l'exception de la phase d'utilisation, qui nécessite l'utilisation d'une paire de gant latex par pansement (70% de l'impact) ainsi que la production des matières premières (notamment : support siliconé, emballage et ailettes fluoro-siliconées).

Conclusion et remarques

Au total, les données en vie réelle issues du SNDS complétées par une modélisation ont comme intérêt pour les pansements de la gamme URGOSTART :

- De documenter en vie réelle des délais de cicatrisation plus rapides, tels qu'ils peuvent être déduits des données du SNDS, en cohérence avec les résultats des études analysées dans les précédents avis (2 études contrôlées randomisées dans les ulcères veineux de jambe et les ulcères du pied diabétique) ;
- D'estimer des critères en lien avec des impacts organisationnels, corrélés avec ces délais de cicatrisation et directement liés à l'efficacité du pansement (déjà valorisée dans le niveau d'ASA octroyé dans les avis précédents) ;
- De constater la corrélation entre la consommation de dispositifs médicaux et le nombre d'actes infirmiers, sur une période donnée et pour les patients obtenant la cicatrisation.

Les principales limites sont liées :

- Au caractère limité des informations accessibles dans les bases du SNDS, nécessitant une estimation indirecte et non validée de la durée de cicatrisation (au travers des données de délivrance de dispositifs médicaux, de réalisation d'actes infirmiers et d'hospitalisations) ;
- A l'absence de validation de l'algorithme de repérage des cicatrisations (étude de l'efficacité) ;
- A l'imprécision de l'évaluation et/ou l'absence d'informations concernant certains facteurs de confusion (taille et ancienneté de l'ulcère notamment) ;
- Au choix d'analyser les patients « purs » au lieu de privilégier l'analyse en intention de traiter (risque de biais, si le changement est la conséquence d'un sentiment de moindre efficacité) ;
- A la multiplicité des tests statistiques, impliquant un risque de trouver significatives des différences dues au hasard ;
- A l'absence de référence disponible pour comparer l'impact écologique (qui aurait nécessité des analyses de cycle de vie pour l'ensemble des pansements utilisés dans l'indication) ;

- Seuls les patients considérés comme cicatrisés (groupes appariés dans l'UVJ) sont pris en compte et analysés mais aucune information ou analyse n'est disponible pour les patients n'ayant pas atteint la cicatrisation ;
- Il est à noter que le protocole de l'étude, très succinct, ne contient pas de plan d'analyse.

– Etude Dissemond et al 2020 (retenue à titre d'information)

Cette étude prospective observationnelle non contrôlée, multicentrique, a été conduite dans 130 centres en Allemagne entre juillet 2017 et décembre 2018 et a inclus des patients avec des plaies chroniques, traités par URGOSTART PLUS COMPRESSE ou URGOSTART PLUS BORDER.

Les objectifs principaux étaient d'observer le taux de cicatrisation des plaies, la progression de la cicatrisation des plaies, la tolérance locale et l'acceptabilité du pansement.

L'étude a inclus 1 140 patients, suivis en moyenne 56 ± 34 jours. Le délai médian de cicatrisation rapporté était de 49 jours (au total 228/484 ulcères de jambe (47%) et 109/250 ulcères du pied diabétique (43,6%) ont cicatrisé). La réduction relative de la surface de la plaie était de 97% pour les ulcères de jambe et de 94% pour les ulcères du pied diabétique.

– Etude Augustin et al 2021 (retenue à titre d'information)

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle non contrôlée, multicentrique, qui a été conduite dans 105 centres en Allemagne entre janvier 2019 et juin 2020, incluant des patients avec des plaies chroniques traitées par URGOSTART PLUS, URGOSTART PLUS COMPRESSE ou URGOSTART PLUS BORDER. Les objectifs principaux étaient d'observer le taux de cicatrisation des plaies, la progression de la cicatrisation, la tolérance locale, l'acceptabilité du pansement et la qualité de vie des patients (questionnaire validé Wound-QoL-17).

Un total de 1 021 patients ayant des plaies chroniques (y compris des ulcères de jambe et des ulcères du pied diabétique) ont été traités, dont 961 patients inclus dans l'analyse finale. La durée moyenne de suivi était de 62 ± 37 jours. Lors de la visite finale la cicatrisation était notée pour 45,6% des ulcères de jambe et 57,6% des ulcères du pied diabétique. Les délais médians de cicatrisation étaient de 59 et 56,5 jours respectivement.

La qualité de vie a été documentée lors des visites initiale et finale chez 337 patients (ulcère de jambe : 132 patients (39%) / ulcère du pied diabétique : 69 (20,5%) / escarre : 28 (8,3%) / autres plaies : 108 (32%)). Des améliorations significatives des scores de qualité de vie (apparaissant corrélées à la progression du processus de cicatrisation) ont été constatées de manière globale, ainsi que dans les domaines physiques, psychologiques et les activités liées à la vie quotidienne.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet, en l'absence de nouvelles études pertinentes sur ce critère.

Matéiovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour le monde entier entre 2019 et 2023 concernent :

- 4 événements avec URGOSTART BORDER, dont un cas d'allergie (survenu en France), 2 cas de mésusage et un cas d'érythème (survenus en Europe).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, les nouvelles données spécifiques retenues sont celles issues de l'étude en vie réelle basée sur les données du SNDS, qui conclut à un délai médian de cicatrisation de 87 jours dans le groupe URGOSTART vs 125,5 jours dans le groupe « pansements neutres ». L'étude constate en particulier la diminution corrélée du nombre d'actes et de dispositifs médicaux consommés chez les patients atteignant la cicatrisation. Cette étude non clinique a des limites méthodologiques (notamment les algorithmes d'estimation de la durée de cicatrisation et de la taille de la plaie, non validés) et comporte des risques de biais qui rendent incertaine l'interprétation des résultats. Les résultats en termes d'efficacité restent néanmoins cohérents avec ceux rapportés dans les études Challenge et Starter, déjà examinées. Les données disponibles ont enfin été utilisées pour modéliser deux cohortes de patients, dans l'ulcère veineux de jambe et dans l'ulcère du pied diabétique.

Les études observationnelles non contrôlées Dissemond et al 2020 et Augustin et al 2021, de faible niveau de preuve, sont retenues à titre d'information. Ces études portent sur des plaies chroniques et ont été réalisées avec des pansements de la gamme URGOSTART ; elles rapportent des délais moyens de cicatrisation de respectivement 49 et 56,5 jours.

Enfin, les données de matériovigilance n'apportent pas d'élément d'alerte notable et ne remettent donc pas en cause le profil de sécurité des pansements de la gamme URGOSTART.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies chroniques, incluant les plaies du pied diabétique et l'ulcère veineux de jambe, est différent selon leur étiologie (contention pour les ulcères veineux, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique).

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.

Pour les plaies chroniques dans leur ensemble (y compris les plaies du diabétique et les ulcères veineux) et en fonction de la phase de la cicatrisation les pansements suivants ont été recommandés dans la fiche de Bon Usage publiée par la HAS¹⁹ en 2011 :

Indications		Pansements
Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates, Hydrogels
	Aiguë	Pas de recommandation spécifique à ce jour
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaseline
	Aiguë	Vaseline

¹⁹ Fiche de Bon Usage 2011 : « Les pansements, indications et utilisations recommandées ». https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/pansements_synthese_rapport.pdf

Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux pansements URGOSTART BORDER dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies dans les indications suivantes :

- Traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement ;
- Traitement des ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Selon La fiche de Bon Usage publiée par la HAS⁹ (2011), une plaie chronique est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé. Une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. En l'absence de facteur local ou général pouvant retarder la cicatrisation, il s'agit d'une plaie aiguë.

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),
- aux pathologies ou facteurs associés (diabète, ischémie, immobilisation...).

Les plaies non compliquées ne mettent pas en jeu le pronostic vital mais altèrent la qualité de vie, notamment lorsqu'elles sont chroniques. 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

– Ulcères veineux de jambe

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères veineux 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). À titre d'information, une revue de la littérature²⁰ publiée en 2021, regroupant des études épidémiologiques internationales dont une majorité d'études européennes, a estimé que la prévalence des ulcères veineux (stade C6 de la classification CEAP) était de 0,42%. Extrapolé à la population française actuelle en 2023²¹, cela représenterait environ 282 000 personnes.

Les données françaises concernant les ulcères veineux 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%²². Dans son rapport de 2014²³, 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 en 2023, représenterait de 68 000 à 544 000 personnes²¹. Dans ce même rapport de l'Assurance Maladie, une analyse 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 en France.

Aucune donnée épidémiologique française postérieure à 2014 n'a été identifiée.

Par ailleurs, la Commission a estimé à 120 800 par an la population rejointe des patients susceptibles d'être traités pour traitement compressif des ulcères de jambe d'origine veineuse ou à prédominance veineuse (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8²⁴ (avis publié en 2022).

À titre d'information, le demandeur a estimé qu'en 2024 de l'ordre de 300 000 cas d'ulcères veineux seront traités en France, dont environ 200 000 nouveaux cas.

Ulcères du pied diabétique

En France, en 2020, 3,5 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète²⁵, soit environ 5,2 % de la population totale. Parmi ces patients, 25 760 ont été hospitalisés pour une plaie du pied²⁶ et plus de 7 500 pour une amputation d'un membre inférieur²⁷. Une analyse du taux d'incidence pour les hospitalisations pour les plaies du pied montre augmentation permanente depuis 2010, avec un taux supérieur à 800 / 100 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement.

Chez les personnes diabétiques amputées d'un membre inférieur, le niveau d'amputation concernait l'orteil (52 % des cas), le pied (19 %), la jambe (17 %) et la cuisse (12 %). Vingt pourcent (20 %) étaient ré-amputées au moins une fois au cours de l'année²⁸. Entre 2010 et 2020, le taux d'incidence des amputations d'un membre inférieur est resté stable.

²⁰ Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg* 2021 ;274(6):971-976.

²¹ Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2023, France. INSEE.

²² 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.

²³ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr>

²⁴ Avis de la Commission du 6 décembre 2022 relatif à URGO K2 / URGO K2 LATEX FREE. HAS, 2022 [\[lien\]](#)

²⁵ Santé Publique France, [Diabète – Santé publique France \(santepubliquefrance.fr\)](#) [consulté le 13/10/2022]

²⁶ Taux d'incidence standardisé des hospitalisations pour plaie du pied - 45 ans et plus (pour 100 000 personnes diabétiques) en 2020 [Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques \(santepubliquefrance.fr\)](#)

²⁷ Taux d'incidence standardisé des hospitalisations pour amputation de membre inférieur - 45 ans et plus (pour 100 000 personnes diabétiques) en 2020 [Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques \(santepubliquefrance.fr\)](#)

²⁸ Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;(34-35):619-25. [\[lien\]](#)

Selon deux études Entred (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) successives, Entred 2001-2003²⁹ et Entred 2007-2010³⁰, un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé était rapporté par 9,9 % des personnes diabétiques en 2007 en France (soit + 4 %, par rapport à ce qui était rapporté dans l'étude Entred 2001) et par 2,3 % de leurs médecins (+ 1 % par rapport à l'étude Entred 2001). Par ailleurs, l'étude Entred 2001-2003 permettait d'estimer que, respectivement, 7 % et 5 % des patients diabétiques ont un risque de lésion du pied de grade 2 (neuropathie avec déformation du pied /hyperkératose ou artérite : absence de pouls, pontage ou claudication) et de grade 3 (antécédent de lésion ou amputation), formant une population à très haut risque d'amputation et qui nécessite des soins de pédicure-podologie répétés.

L'extrapolation des données Entred aux 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète en France en 2020 conduit à estimer entre 80 500 et 350 000 le nombre de patients diabétiques susceptibles d'être porteurs d'un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé.

A titre d'information, le demandeur estime :

- Que 70% de ces ulcères sont d'origine neuro-ischémique ;
- À 72 000 le nombre annuel de nouveaux cas (en supposant une incidence de 2% des nouveaux cas d'ulcère du pied diabétique parmi les 3,6 millions de patients diabétiques en France en 2024).

4.2.3 Impact

La prise en charge des ulcères de jambe et des plaies du pied diabétique présentent un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et de la fréquence de ces pathologies

Les pansements URGOSTART BORDER répondent à un besoin déjà couvert par l'ensemble des pansements indiqués pour la prise en charge des plaies chroniques en phase de bourgeonnement.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de leur action sur les ulcères de jambe et des ulcères du pied diabétique, les pansements URGOSTART BORDER 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 des pansements URGOSTART BORDER sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien de l'inscription des pansements URGOSTART BORDER sous nom de marque et retient les indications suivantes :
« - Traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement ;

- Traitement des ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel). »

²⁹ Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine : dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. Bull Epidemiol Hebd. 2005; 12-13:48-50.

³⁰ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A et al, pour le Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidemiol Hebd. 2009;42-43:450-5 [\[lien\]](#)

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

Prescription classique par le personnel soignant habilité.

Remarque : La Commission rappelle l'intérêt de la mise à disposition effective de conditionnements par 5 pansements afin de permettre une dispensation optimisée, éviter le gaspillage et réduire l'impact sur l'environnement.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les pansements interfaces appartenant aux gammes URGOTUL et URGOCLEAN sont les comparateurs retenus par la Commission, car ils possèdent la même trame « TLC » au contact de la plaie, à l'exception de l'oligosaccharide « NOSF » présent dans la seule gamme URGOSTART.

Comparateur retenu pour URGOSTART BORDER : les pansements URGOTUL BORDER.

6.2 Niveau d'ASR

Dans l'indication de l'ulcère de jambe veineux en phase de bourgeonnement, l'avis de la Commission du 20/03/2012 relatif à URGOSTART est fondé sur l'étude CHALLENGE, comparant URGOSTART à sa version sans oligosaccharide « NOSF », qui a constaté une réduction relative de la surface de la plaie à 8 semaines supérieure dans le groupe « NOSF ».

Dans l'indication des ulcères du pied diabétique neuro-ischémiques non infectés (ischémie non critique), en phase de bourgeonnement, l'avis de la Commission relatif à URGOSTART BORDER du 26/07/2018 s'est appuyé sur l'analyse de l'étude EXPLORER, rapportant une supériorité en termes de pourcentage de plaies cicatrisées à 20 semaines avec les pansements URGOSTART INTERFACE par rapport aux pansements URGOTUL (version sans oligosaccharide « NOSF »).

La Commission considère que les nouvelles données évaluées confirment les éléments déjà apportés par les précédentes études mais ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du niveau d'amélioration du Service Rendu, compte tenu notamment des limites méthodologiques de l'étude portant sur les données du SNDS.

La Commission s'est prononcée pour :

- une Amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ;
- une Amélioration du Service Rendu modérée (ASR III) dans le traitement des ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

Les données épidémiologiques disponibles (cf. chapitre 4.2.2) ne permettent pas d'estimer la population cible correspondant au libellé de l'indication retenue par la Commission et plus particulièrement d'estimer :

- la proportion de patients dont l'ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse est en phase de bourgeonnement ;
- la proportion de patients dont la plaie du pied diabétique est d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectée et en phase de bourgeonnement.

A titre informatif :

- Environ 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixtes seraient pris en charge à domicile tous les ans en France (en considérant des indications plus larges que celles retenues) ;
- Le nombre de patients diabétiques ayant un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé en 2015 a été estimé entre 75 900 et 330 000 personnes ; le demandeur estime qu'environ 112 500 patients sont concernés en France (dont 70% de porteurs d'ulcères d'origine neuro-ischémique).

Compte tenu de l'absence de données épidémiologiques précises disponibles, la population cible des pansements URGOSTART BORDER ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, entre 191 000 et 445 000 personnes par an en France seraient atteintes d'ulcères veineux ou mixtes, ou de mal perforant plantaire actif ou cicatrisé (patients diabétiques).