



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

29 avril 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	IALUSET , compresse imprégnée d'acide hyaluronique IALUSET , crème à l'acide hyaluronique
Modèles et références:	- IALUSET compresse : Compresse 10 x 10 cm, imprégnée de 4g de crème dosée à 0,05% d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), non stérile Conditionnement : boîte de 10 - IALUSET crème : crème contenant 0,2% d'hyaluronate de sodium, non stérile Conditionnements : tube de 25 g, tube de 100 g, flacon pressurisé de 100 g
Demandeur et fabricant :	Laboratoire GENEVRIER
Données disponibles :	Rapport d'Évaluation de la CEPP réalisé dans le cadre de la révision des descriptions génériques. Dans le cadre de la présente demande la CEPP a examiné 4 études, de niveau de preuve intermédiaire à faible, réalisées dans les ulcères de jambe : - 1 essai clinique randomisé, publié (compresses imprégnées versus DEBRISAN, 51 patients suivis 21 jours). - 3 essais cliniques randomisés effectués en Italie, en double insu versus placebo, non publiés : <ul style="list-style-type: none">• <i>Bruni et al.</i> (étude pivot avec les 2 formes galéniques, 100 patients suivis 28 jours)• <i>Bresadola et al.</i> (forme crème, 60 patients suivis 28 jours)• <i>Galeone et al.</i> (compresses imprégnées, 50 patients suivis 21 jours) Ces études rapportent une réduction significativement plus importante de la surface des ulcères dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôles.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : <ul style="list-style-type: none">▪ l'intérêt thérapeutique d'IALUSET dans les ulcères de jambe▪ l'intérêt de santé publique des pansements
Indications :	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe
Éléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : - Application bi-quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée : <ul style="list-style-type: none">- crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile ;- compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate. Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).
	- Spécifications techniques : - Sans objet.
Amélioration du SA :	Absence d'ASA (niveau V) par rapport aux autres pansements disponibles pour la prise en charge des ulcères de jambe.

Type d'inscription :	Nom de marque. Les dispositifs peuvent être actuellement inscrits sur les descriptions génériques des « pansements à base d'acide hyaluronique » (codes : 1366921, 1397790).
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions de renouvellement :	Réalisation d'une étude comparant IALUSET à un pansement hydrocolloïde de référence dans les ulcères de jambe, sans distinction de phase de cicatrisation. L'étude devra respecter un schéma thérapeutique transposable à un traitement en ambulatoire.
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée avec précision.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

- IALUSET compresse
- IALUSET crème

■ Conditionnement

Conditionnement non stérile :

- compresses : boîte de 10
- crème : tube de 25 g, tube de 100 g et flacon pressurisé de 100 g

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante : ulcères de jambe, en utilisation après détersion mécanique.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription par nom de marque.

Mode de remboursement actuel : description générique intitulée « *pansements à base d'acide hyaluronique* » (codes : 1366921, 1397790).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe III, notification par TNO certification BV (0336), Pays Bas.

■ Description

- IALUSET compresse : compresses 10 x 10 cm, imprégnées de 4g de crème dosée à 0,05% d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse)
- IALUSET crème : crème contenant 0,2% d'hyaluronate de sodium

■ Fonctions assurées

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

■ Acte ou prestation associée

Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :

TITRE XII. - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR
CHAPITRE I. - CUISSE JAMBE

Pansements des ulcères de jambes (détersion, épiluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Rappel de l'avis de la CEPP du 7 mars 2007

La CEPP a examiné les indications de l'ensemble des pansements inscrits au remboursement et proposé dans son avis du 7 mars 2007 des modifications de la LPPR¹. En raison d'études de faible niveau de preuve et de l'absence de recommandations issues du consensus formalisé d'experts, la CEPP a proposé la suppression des descriptions génériques des pansements contenant de l'acide hyaluronique.

1.1.2 Données spécifiques

Le dossier est argumenté par un total de 4 études réalisées dans les ulcères de jambe et une étude dans les escarres (non retenue, compte tenu de l'indication revendiquée). Les études suivantes ont été examinées :

- 1 essai clinique randomisé, publié² (compresses imprégnées versus DEBRISAN, 51 patients suivis 21 jours), de faible niveau de preuve, pris en compte dans le rapport sur la révision des descriptions génériques¹;
- 3 essais cliniques randomisés italiens (cf. annexe) , réalisés en double insu versus placebo, non publiés :
 - *Bruni et al.* (étude pivot avec les 2 formes galéniques, 100 patients suivis 28 jours)
 - *Bresadola et al.* (forme crème, 60 patients suivis 28 jours)
 - *Galeone et al.* (compresses imprégnées, 50 patients suivis 21 jours)

Ces 3 études non publiées utilisent comme critère principal de jugement l'évolution de la surface de la plaie. Ce critère et la durée de suivi sont pertinents compte tenu de l'indication. Cependant les essais comportent de nombreux biais. La commission relève notamment un manque d'informations sur la méthode de randomisation et de la mise en œuvre du double insu. Le niveau de preuve de ces études est intermédiaire.

Au terme du suivi ces études rapportent des réductions significativement plus importantes de la surface des ulcères dans les groupes traités par rapport aux groupes placebo.

La Commission note les éléments suivants :

- la demande du fabricant est soutenue par des études non publiées, réalisées versus placebo conformément à la méthodologie nécessaire pour évaluer l'intérêt d'un composant « actif » ajouté à un pansement existant ;
- un véritable placebo étant le plus souvent impossible dans le cas d'un dispositif médical, le comparateur obtenu dans le cas présent est un pansement classique recouvert de crème, assimilable à un pansement traditionnel (compresses humides ou pansements gras) ; ce comparateur ne permet pas d'extrapoler les résultats aux autres catégories de pansements ;
- ces études ont été réalisées selon un protocole de 2 applications quotidiennes des pansements.

Au total, l'utilisation des pansements IALUSET est documentée dans les ulcères de jambe, dans le cas d'un traitement non séquentiel (sans distinction de phase de cicatrisation).

¹ Haute Autorité de Santé. Evaluation des pansements primaires et secondaires : révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

² Ortonne JP. J Dermatol Treat 1996;7:75-81.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies chroniques dépend de leur étiologie de l'état de la plaie. Il est en premier lieu fondé sur la contention dans le cas des ulcères veineux³. L'objectif complémentaire des soins locaux auquel répond IALUSET est de contrôler le microenvironnement de la plaie. Ceci implique de maintenir un milieu humide, favorable à la cicatrisation. Dans une plaie exsudative l'objectif est également d'éviter que des exsudats trop abondants n'endommagent la peau péri-lésionnelle.

La Commission regrette l'absence d'études comparant IALUSET aux pansements actuellement recommandés dans les plaies chroniques¹. Une étude comparant IALUSET à un pansement hydrocolloïde de référence, suivant un schéma de traitement réaliste des ulcères de jambe (idéalement 2 à 3 applications hebdomadaires), permettrait de préciser la place d'IALUSET dans la stratégie thérapeutique.

Enfin les pansements IALUSET sont livrés en conditionnements non stériles ; ils sont inappropriés aux soins nécessitant des conditions rigoureuses d'asepsie.

IALUSET répond à un besoin déjà couvert, notamment par l'ensemble des pansements hydrocolloïdes disponibles. IALUSET a une place dans la prise en charge des ulcères de jambe, dans le cas d'un traitement non-séquentiel (sans distinction de phase de cicatrisation).

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité 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 aiguës et 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Aucune donnée française n'a été identifiée et l'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe repose sur des données internationales. Les résultats issus de ces études épidémiologiques 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 1997⁴. 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.

³ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

⁴ D'après l'intervention du Pr Bégaud. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Venerol 2002 ; 126 : 1225-1226

2.3 Impact

La prise en charge des ulcères de jambe présente un intérêt pour la santé publique, compte-tenu de leur caractère de gravité et de la fréquence de la pathologie.

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu des pansements IALUSET est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales
Sans objet.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Application bi-quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée :

- crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile

- compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate

Utilisation du pansement sous un bandage approprié est primordiale, compte tenu de l'importance de la contention dans le traitement de ulcères de jambe d'origine veineuse³.

Amélioration du Service Attendu

Les études fournies à la Commission utilisent des comparateurs ne permettent pas de situer les pansements IALUSET par rapport aux pansements actuellement recommandés dans les plaies chroniques, dont les ulcères de jambe font partie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) des pansements IALUSET par rapport aux autres pansements disponibles pour la prise en charge des ulcères de jambe.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Réalisation d'une étude comparant IALUSET à un pansement hydrocolloïde de référence dans les ulcères de jambe, sans distinction de phase de cicatrisation. L'étude devra respecter un schéma thérapeutique transposable à un traitement en ambulatoire.

Durée d'inscription : 3 ans

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles étant de faible qualité, elles impliquent des incertitudes concernant l'estimation de la population cible des pansements. La marge d'erreur est très importante, avec une population cible globale pouvant être approximativement estimée entre 63.000 à 502.000 personnes par an en France.

La population cible des pansements IALUSET ne peut être déterminée avec précision.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

▪ Données cliniques spécifiques

Etude	<i>Etude pivot Bruni (non publiée)</i>
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en double insu
Date et durée de l'étude	Novembre 1993 à septembre 1994
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'acide hyaluronique pour le traitement local des ulcères des membres inférieurs.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans avec un ulcère de diamètre <10cm évoluant depuis 1 an au plus, et un indice de pression systolique au moins égal à 0.9 au niveau des membres inférieurs.
Cadre et lieu de l'étude	Italie, mono centrique
Produits étudiés	- lésions de surface >12 cm ² : compresses imprégnées d'acide hyaluronique (groupe traitement) versus compresses imprégnées d'excipient (groupe contrôle) - autres cas : crème contenant de l'acide hyaluronique (ou excipient) (applications 2 fois par jour pendant 28 jours)
Critère de jugement principal	Surface de l'ulcère (calculée à partir du produit du diamètre minimal et du diamètre maximal de l'ulcère) ; analyse post hoc réalisée en 2007 avec ajustement sur la valeur basale.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	1. Evolution des caractéristiques de la plaie : - aspect du lit de la plaie (<i>coté de 1=bourgeonnement à 6=hémorragique</i>) - aspect des bords de la plaie (<i>1=plat à 6= calleux</i>) - profondeur de la lésion (<i>1= superficielle à 3= profonde</i>) 2. Symptomatologie clinique (<i>douleur, érythème et œdème : 0=absent à 3=sévère</i>) 3. Evaluation globale de l'efficacité et de la tolérance selon le jugement de l'investigateur et du patient (<i>évolution globale cotée de 1= excellente à 5= aggravation par l'investigateur, jugement global par le patient coté de 1= excellent à 5= nul</i>). La tolérance locale était évaluée par le recueil des événements indésirables locaux.
Taille de l'échantillon	100 patients (50 dans le groupe traitement, 50 dans le groupe contrôle)
Méthode de randomisation	Non précisée
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	91 au terme du suivi
Durée du suivi	28 jours

Critère principal	- Analyse initiale :			
			IALUSET n=45	Contrôle n=46
	Surface de la lésion (cm ²) (m ± et)	J0	12,8 ± 4,2	13,0 ± 4,4
		J7	11,7 ± 3,9	12,4 ± 3,8
		J14	10,4 ± 4,0	12,0 ± 3,5
		J21	9,3 ± 3,8	11,4 ± 3,8
		J28	7,9 ± 3,5	11,2 ± 3,8
	Plus grand diamètre de l'ulcère (cm) (m ± et)	J0	3,9 ± 0,8	3,9 ± 0,7
		J7	3,7 ± 0,8	3,8 ± 0,7
		J14	3,3 ± 0,8	3,7 ± 0,6
		J21	3,1 ± 0,8	3,6 ± 0,7
		J28	2,8 ± 0,8	3,5 ± 0,6
	Indice de réépithélialisation	J7	1,2 ± 1,4	0,4 ± 1,0
		J14	1,4 ± 0,8	0,4 ± 0,7
J21		1,4 ± 0,6	0,5 ± 0,7	
J28		1,4 ± 0,5	0,4 ± 0,6	
- Evolution de la surface (post-hoc) :				
	IALUSET	Contrôle	p	
Analyse à J28 par rapport à J0 (données renseignées)	N=45 -4,8 ± 0,29	N=46 -1,7 ± 0,29	< 0,0001	
Analyse avec dernière valeur disponible par rapport à J0	N=50 -4,4 ± 0,31	N=50 -1,6 ± 0,31	< 0,0001	
Critères secondaires	Les critères secondaires étant exprimés uniquement sous forme de pourcentage, ils ne sont pas interprétables.			
Remarques méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> - méthode de randomisation non précisée - manque d'informations sur la mise en œuvre du double insu - tests statistiques multiples - données non publiées - étude de niveau de preuve intermédiaire 			

Etude	<i>Etude Bresadola (non publiée)</i>																									
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en double insu																									
Date et durée de l'étude	Juin 1986 à Avril 1987																									
Objectif de l'étude	Evaluer efficacité et tolérance de l'acide hyaluronique appliqué sous forme de crème pour le traitement d'ulcères des membres inférieurs d'origine veineuse																									
METHODE																										
Critères d'inclusion	Patients âgés de plus de 18 ans, avec au moins un ulcère, d'origine veineuse, variqueux ou post-thrombotique, de diamètre de 3 à 12 cm, non surinfecté et ne nécessitant pas d'antibiothérapie générale et un indice de pression systolique au moins égal à 0.9 au niveau des membres inférieurs.																									
Cadre et lieu de l'étude	Italie, mono centrique																									
Produits étudiés	IALUSET crème, placebo																									
Critère de jugement principal	Non précisé (diamètre ulcère ?)																									
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensions de l'ulcère • Etat du fond de celui-ci (<i>de 0= détersion à 4= nécrose</i>) • Etat des bords (<i>de 0=régulier à 4=calleux/infiltré</i>) • Désépidermisation de la lésion (<i>cotée de 0=absente à 4=grave</i>) • Présence d'un oedème, d'une infection locale, de douleur et de sensation de lourdeur dans les membres inférieurs (<i>cotés de 0=absent à 4=grave</i>) • Evaluation globale de l'efficacité en fin de traitement. 																									
Taille de l'échantillon	60 patients																									
Méthode de randomisation	Non précisée																									
RESULTATS																										
Nombre de sujets analysés	Non précisé																									
Durée du suivi	28 jours																									
Critère principal	Evolution du diamètre moyen de l'ulcère (méthodologie non précisée)																									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IALUSET</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J0</td> <td>32,7 ± 1,4</td> <td>33,5 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>J7</td> <td>28,8 ± 1,2</td> <td>33,6 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>J10</td> <td>23,0 ± 1,1</td> <td>32,5 ± 1,6</td> </tr> <tr> <td>J14</td> <td>18,0 ± 1,1</td> <td>29,6 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>J18</td> <td>13,1 ± 0,9</td> <td>27,2 ± 1,6</td> </tr> <tr> <td>J21</td> <td>8,8 ± 0,9</td> <td>24,8 ± 1,5</td> </tr> <tr> <td>J28</td> <td>3,3 ± 0,7</td> <td>22,8 ± 1,4</td> </tr> </tbody> </table>		IALUSET	Placebo	J0	32,7 ± 1,4	33,5 ± 1,7	J7	28,8 ± 1,2	33,6 ± 1,7	J10	23,0 ± 1,1	32,5 ± 1,6	J14	18,0 ± 1,1	29,6 ± 1,7	J18	13,1 ± 0,9	27,2 ± 1,6	J21	8,8 ± 0,9	24,8 ± 1,5	J28	3,3 ± 0,7	22,8 ± 1,4
	IALUSET	Placebo																								
J0	32,7 ± 1,4	33,5 ± 1,7																								
J7	28,8 ± 1,2	33,6 ± 1,7																								
J10	23,0 ± 1,1	32,5 ± 1,6																								
J14	18,0 ± 1,1	29,6 ± 1,7																								
J18	13,1 ± 0,9	27,2 ± 1,6																								
J21	8,8 ± 0,9	24,8 ± 1,5																								
J28	3,3 ± 0,7	22,8 ± 1,4																								
Critères secondaires	Les critères secondaires étant exprimés uniquement sous forme de pourcentage, ils ne sont pas interprétables.																									
Remarques méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> - manque d'informations sur le nombre de patients analysés - méthode de randomisation non précisée - manque d'informations sur la mise en œuvre du double insu - tests statistiques multiples - données non publiées - étude de niveau de preuve intermédiaire 																									

Etude	<i>Etude Galeone (non publiée)</i>	
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en double insu	
Date et durée de l'étude	Janvier 1991 à Mai 1991	
Objectif de l'étude	Evaluer efficacité et tolérance de l'acide hyaluronique pour le traitement d'ulcères des membres inférieurs d'origine veineuse	
METHODE		
Critères d'inclusion	Patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés ou ambulatoires, ayant un ulcère veineux non infecté, ou ne nécessitant pas d'antibiothérapie par voie générale, de diamètre compris entre 30 et 120 mm, avec un indice de pression systolique au moins égal à 0.9 au niveau des membres inférieurs. Critères de non inclusion : ulcères d'origine autre que veineuse, insuffisance veineuse non stabilisée, insuffisance cardiaque, mauvais état général, traitement par corticoïdes ou antimitotiques.	
Cadre et lieu de l'étude	Italie, mono centrique	
Produits étudiés	IALUSET compresse, placebo	
Critère de jugement principal	Non précisé (plus grand diamètre ulcère ?)	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evolution de la symptomatologie clinique (douleur, rougeur, exsudation, œdème, nécrose). Evolution de la taille de la lésion : mesure du plus grand diamètre du centre de l'ulcère et mesure de la zone de ré-épithélialisation.	
Taille de l'échantillon	50 patients	
Méthode de randomisation	Non précisée	
RESULTATS		
Nombre de sujets analysés	50	
Durée du suivi	3 semaines	
Critère principal	Evolution du diamètre moyen de l'ulcère (méthodologie non précisée)	
	Plus grand diamètre de l'ulcère (mm) (m ± et)	IALUSET (n=25) Placebo (n=25)
	J0	55,6 ± 16,0 55,8 ± 16,4
	J7	36,9 ± 14,1 44,7 ± 15,8
	J21	19,4 ± 10,3 35,4 ± 15,1
	Différence annoncée significative à J21	
Critères secondaires	Dans les deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ amélioration de l'érythème, du purpura et de la douleur ▪ absence d'exsudation ▪ absence de nécrose 	
Remarques méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> - méthode de randomisation non précisée - manque d'informations sur la mise en œuvre du double insu - manque d'information sur le recueil et l'analyse des critères secondaires - données non publiées - étude de niveau de preuve intermédiaire 	