

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 octobre 2017

*Faisant suite à l’examen du 24 octobre 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 24 octobre 2017.*

## CONCLUSIONS

**EFFIDIA**, compresses imprégnées d’acide hyaluronique  
**EFFIDIA**, crème à l’acide hyaluronique

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

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

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)*

Indications retenues :	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe.
Service Rendu (SR) :	<b>Suffisant</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>l’intérêt thérapeutique</b> d’EFFIDIA dans le traitement des ulcères de jambe ;</li> <li>- <b>l’intérêt de santé publique</b> au vu de la fréquence et du caractère de gravité des ulcères de jambe.</li> </ul>
Comparateurs retenus :	IALUSET crème et IALUSET compresse.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V (absence d’amélioration)
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

<b>Données analysées :</b>	<p>Aucune étude clinique spécifique n'est retenue. Des données de matériovigilance sont fournies par le demandeur.</p> <p>Les demandes précédentes avaient notamment été argumentées à l'aide de 2 études cliniques non spécifiques (réalisées avec IALUSET) portant sur un total de 190 patients, suivis jusqu'à 45 jours maximum.</p> <p>Une étude non spécifique déjà analysée par la Commission est fournie. Cette étude contrôlée randomisée avait inclus 170 patients et son objectif était de démontrer la non-infériorité des compresses imprégnées d'acide hyaluronique IALUSET par rapport aux pansements hydrocolloïdes DUODERM E dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixte ; le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56.</p>
----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Éléments conditionnant le SR :</b>	
<b>Spécifications techniques :</b>	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
<b>Modalités de prescription et d'utilisation :</b>	<p>Application biquotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comresse : 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).</p>
<b>Conditions du renouvellement :</b>	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
<b>Population cible :</b>	<p>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.</p> <p>La population cible ne peut être déterminée avec précision.</p>

Avis 1 définitif

## 01 NATURE 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).

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

- EFFIDIA compresse :

Comresse 10 x 10 cm, imprégnée de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), stérile.

- EFFIDIA crème :

Crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile.

Conditionnements : tube de 25 g, tube de 100 g.

### 01.2. CONDITIONNEMENT

- EFFIDIA compresse :

Conditionnement : boîte de 10.

- EFFIDIA crème :

Conditionnements : tube de 25 g, tube de 100 g.

### 01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

### 01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

IALUSET crème et IALUSET compresse.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR, sous nom de marque. L'avis du 25 septembre 2012 a attribué un service attendu suffisant à EFFIDIA avec une ASA V par rapport à IALUSET dans l'indication « traitement non séquentiel des ulcères de jambe ».

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par LNE/G-MED (n°0459), France.

### 03.2. DESCRIPTION

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

- EFFIDIA crème : crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

### 03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la *Nomenclature Générale des Actes Professionnels* (NGAP<sup>1</sup>) dans les titre XVI « Soins infirmiers », chapitre I « Soins de pratique courante ».

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

## 04 SERVICE RENDU

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

##### 04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 25 septembre 2012, la Commission n'avait retenu aucune étude portant spécifiquement sur EFFIDIA. Deux études portant sur IALUSET avaient été retenues au motif d'une composition identique entre EFFIDIA et IALUSET :

- Etude Humbert *et al.*, 2012<sup>3</sup> : étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale, ayant inclus 89 patients ont été inclus ; 45 dans le groupe acide hyaluronique (compresses imprégnées de 2 mg d'acide hyaluronique) et 44 dans le groupe contrôle (compresses imprégnées d'un véhicule neutre) ; le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours.

- Etude Dereure *et al.*, 2012-a<sup>4</sup> : étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale, ayant inclus 101 patients ont été inclus ; 50 dans le groupe acide hyaluronique (crème à 0,2 % d'acide hyaluronique) et 51 dans le groupe contrôle (crème neutre) ; le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours.

##### 04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Aucune nouvelle donnée spécifique à EFFIDIA n'est fournie. Une étude non spécifique déjà analysée par la Commission en 2015<sup>5</sup> (Dereure *et al.*, 2012-b<sup>6</sup>) est identifiée par le

<sup>1</sup> Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP) disponible sur <http://www.ameli.fr>

<sup>2</sup> AMI : Actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à application de la lettre clé AIS ; SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

<sup>3</sup> Humbert P, Mikosinki J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a doubleblind, randomised, controlled trial. *Int Wound J.* 2013; 10(2) : 159-166.

<sup>4</sup> Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a doubleblind RCT. *J Wound Care.* 2012 ; 21(3) : 131-139.

<sup>5</sup> Avis IALUSET crème et compresse, 30 juin 2015, disponible sur <http://www.has-sante.fr>

<sup>6</sup> Dereure O, Mikosinki J, Zgota Z, Allaert FA. RCT to evaluate a hyaluronic acid containing gauze pad in leg ulcers of venous or mixed aetiology. *J Wound Care* 2012;21(11):539-547

demandeur. Il s'agit d'une étude 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 ; le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 40% de la surface initiale de la plaie à J56.

Cette étude post-inscription, réalisée à la demande de la Commission pour le renouvellement d'inscription d'IALUSET, avait confirmé la non-infériorité d'IALUSET par rapport à DUODERM E selon le critère de jugement principal. La Commission avait noté qu'elle ne permettait pas de conclure sur la cicatrisation complète des plaies.

#### **04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES**

Entre 2012 et 2017, 47 évènements portant sur 28 patients ont été rapportés au fabricant rapportés à plusieurs millions de dispositifs vendus dans le monde sous les marques EFFIDIA, CONNETTIVINA, BIONECT, JALOPLAST, HYALO4 ou CONNETTIVINABIO. Les évènements décrits comportent différents types de réactions locales (dermatite, rougeurs et irritation cutanée, vésicules au point d'application, réactions allergiques, œdème, décoloration cutanée, douleur à l'application...) sans signalement d'évolution défavorable.

*Aucune donnée clinique spécifique à EFFIDIA n'est retenue. Au vu des similarités de composition entre EFFIDIA et IALUSET, la Commission accepte l'extrapolation des études portant sur IALUSET en faveur d'EFFIDIA.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

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 disponibles et des différences mineures de composition avec IALUSET, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à EFFIDIA.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Au total, les données montrent que les compresses imprégnées et la crème EFFIDIA ont un intérêt thérapeutique identique à celui des compresses et crème IALUSET, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des ulcères de jambe en traitement non séquentiel.**

### **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

#### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

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

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

Les complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. *Dans la majorité des cas les plaies 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.*

#### **04.2.2. 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 estime la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3%, et celle des ulcères de jambe à 1,6%<sup>7</sup>.

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe dans la population générale repose principalement sur des données internationales. Les résultats issus des études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997<sup>8</sup>. Dans cette analyse, la prévalence dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63 000 à 502 000 personnes. Des données préliminaires d'une étude française de prévalence en ville montrent que les ulcères des membres inférieurs constituent le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, et plus de la moitié des plaies chroniques<sup>9</sup>.

Une analyse menée par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France<sup>10</sup>.

#### **04.2.3. IMPACT**

La prise en charge des ulcères de jambe présente un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la pathologie. Les dispositifs de la gamme EFFIDIA répondent à un besoin déjà couvert.

#### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

**Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des ulcères de jambe, les dispositifs de la gamme EFFIDIA ont un intérêt de santé publique.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'EFFIDIA compresses imprégnées d'acide hyaluronique et d'EFFIDIA crème à l'acide hyaluronique est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

<sup>7</sup> 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 Venereol 2007;134(8):645-51

<sup>8</sup> Bégau B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Venereol 2002;129(10-C2):1225-6.

<sup>9</sup> B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

<sup>10</sup> Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2014/data/catalogue.pdf>

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

---

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

### 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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.

Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).

## 06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

---

### 06.1. COMPARATEURS RETENUS

IALUSET compresses imprégnées et IALUSET crème.

### 06.2. NIVEAU D'ASR

Il n'existe aucune étude comparant spécifiquement EFFIDIA à d'autres dispositifs.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport IALUSET compresses imprégnées et IALUSET crème.**

## 07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

---

### 07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

### 07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

## 08 POPULATION CIBLE

---

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 d'EFFIDIA ne peut être déterminée avec précision.***