



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
12 décembre 2007

CONCLUSIONS			
Nom :	URGOCELL KEO, pansements hydrocellulaires		
Modèles et références:	Code	Taille (cm)	Boîte de
	509492	12 x 13	16
	509498	15 x 20	16
Demandeur et fabricant :	Laboratoires URGO		
Données disponibles :	<u>Etudes :</u> Le dossier est argumenté par une étude clinique comparative, non publiée. Cette étude randomisée contrôlée, incluant 117 patients ayant des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse, visait à montrer la non-infériorité des pansements réalisés avec <i>URGO WHAT</i> (composant de URGOCELL KEO au contact de la plaie) par rapport aux pansements réalisés avec PROMOGRAN. Le critère d'évaluation était la réduction de la surface de la plaie par rapport à la valeur d'inclusion. Les patients étaient suivis jusqu'à 12 semaines. Cette étude montre la non-infériorité des pansements réalisés avec <i>URGO WHAT</i> . L'analyse complémentaire, réalisée en intention de traiter (test non paramétrique), permet de conclure à la supériorité du groupe <i>URGO WHAT</i> par rapport au groupe PROMOGRAN.		
	<u>Recommandations :</u> Les spécifications générales du pansement URGOCELL KEO, annoncées dans le dossier présenté à la Commission, sont compatibles avec les spécifications techniques minimales des « pansements hydrocellulaires », tels que définis dans l'avis du 7 mars 2007.		
	Dans son avis du 7 mars 2007 la commission a défini les indications de la description générique « pansements hydrocellulaires ».		
	Aucune étude clinique permettant de comparer les pansements URGOCELL KEO aux pansements répondant à la description générique des pansements hydrocellulaires n'est disponible.		
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique des pansements hydrocellulaires- l'intérêt de santé publique des pansements		
Indications :	<u>Traitement séquentiel :</u> <ul style="list-style-type: none">- plaies chroniques en phase de bourgeonnement <u>Traitement non séquentiel :</u> <ul style="list-style-type: none">- plaies aiguës		
Eléments conditionnant le SR :			
- Conditions de prescription et d'utilisation :	- Néant.		
- Spécifications techniques :	- Celles figurant dans l'avis de la Commission du 7 mars 2007.		

Amélioration du SR :	Absence d'ASR (niveau V) par rapport à la description générique des pansements hydrocellulaires figurant dans l'avis de la Commission du 7 mars 2007.
Type d'inscription :	Ligne générique
Durée d'inscription de la ligne générique correspondante :	Jusqu'à la révision de la description générique « pansements hydrocellulaires ».
Conditions de renouvellement de la ligne générique :	Sans objet jusqu'à la révision de la description générique « pansements hydrocellulaires ».
Population cible :	La population cible des pansements hydrocellulaires, dont URGOCELL KEO fait partie, ne peut être déterminée avec précision.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

Remarque préalable :

La CEPP a examiné la demande formulée par les Laboratoires URGO au moyen d'un dossier déposé sous le nom de code *URGO 3103027*. Le marquage CE de ce dispositif ayant été obtenu sous le nom de URGOCELL KEO, c'est ce dernier qui a été retenu par la CEPP pour son évaluation¹. Par ailleurs, l'étude clinique fournie dans le dossier porte spécifiquement sur le composant au contact de la plaie (dénommé « *matrice URGO WHAT* »).

■ Modèles et références

Code	Taille (cm)	Boîte de
509492	12 x 13	16
509498	15 x 20	16

■ Conditionnement

Pansements stériles emballés individuellement, conditionnés en boîte.

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante :

Traitement des plaies chroniques exsudatives en phase de bourgeonnement.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription par nom de marque.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe IIb, notification par G-med (0459), France.

■ Description

Pansement comportant les éléments suivants :

- composant au contact de la plaie (dénommé « *matrice URGO WHAT* »), constitué d'une trame textile imprégnée d'une formulation polymérique (associant de la carboxyméthylcellulose, de la vaseline, de la paraffine, un antioxydant, un polymère de cohésion, un agent mouillant et un oligosaccharide micronisé dénommé « *NOSF* »)
- compresse de mousse polyuréthane « superabsorbante »
- support semi-perméable en polyuréthane

■ Fonctions assurées

Recouvrement de plaies aiguës ou chroniques, absorption des exsudats et maintien d'un milieu humide.

¹ Le dispositif est à ce jour commercialisé en France auprès des hôpitaux sous le nom CELLOSTART et en Allemagne sous le nom URGOCELL START.

■ **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, épluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS
CHAPITRE I. - SOINS DE PRATIQUE COURANTE
Article 2. - Pansements courants
...
Autre pansement
Article 3. - Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse
Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle.
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²
Pansement d'amputation nécessitant détersion, épluchage et régularisation
Pansement de fistule digestive
Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses
Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation
Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons
Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé

Service Rendu

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

Le dossier est argumenté par une étude clinique comparative, non publiée (cf. annexe).

Cette étude randomisée contrôlée, incluant 117 patients ayant des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse, visait à montrer la non-infériorité des pansements réalisés avec *URGO WHAT* (composant de URGOCELL KEO au contact de la plaie) par rapport aux pansements réalisés avec la matrice PROMOGRAN. Le critère d'évaluation était la réduction de la surface de la plaie par rapport à la valeur d'inclusion (mesure planimétrique centralisée). Les patients étaient suivis jusqu'à 12 semaines. Cette étude, correcte sur le plan méthodologique, montre la non-infériorité des pansements réalisés avec *URGO WHAT* par rapport à ceux effectués avec PROMOGRAN. L'analyse complémentaire, réalisée en intention de traiter (test non paramétrique), permet de conclure à la supériorité du groupe *URGO WHAT* par rapport au groupe PROMOGRAN (réduction absolue et relative).

La Commission note les éléments suivants :

- le comparateur choisi par le demandeur (PROMOGRAN), ne bénéficie pas d'une inscription sur la LPPR ;
- les informations disponibles sur PROMOGRAN ont été évaluées et jugées d'un niveau de preuve insuffisant pour apprécier son indication, dans le traitement des plaies chroniques ou aiguës² ;
- l'étude ne permet pas d'apprécier l'intérêt de l'activité antiprotéases annoncée pour URGOCELL KEO, liée à l'oligosaccharide micronisé « *NOSF* » incorporé dans la matrice « *URGO WHAT* » ;

La Commission regrette l'absence d'une étude comparant URGOCELL KEO à un pansement hydrocellulaire de référence, ou des versions d'URGOCELL KEO pourvues ou non du composant « *NOSF* ».

Au total, l'utilisation des pansements URGOCELL KEO est documentée dans les ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse. La non-infériorité par rapport au pansement PROMOGRAN est démontrée dans cette indication.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies chroniques dépend de l'état de la plaie et de 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).

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 également d'éviter que des exsudats trop abondants n'endommagent la peau péri-lésionnelle.

Les spécifications générales du pansement URGOCELL KEO, annoncées dans le dossier présenté à la Commission, sont compatibles avec les spécifications techniques minimales des « pansements hydrocellulaires », tels que définis dans l'avis du 7 mars 2007.

² 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.

Dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements, la Commission a proposé la création d'une description générique des pansements hydrocellulaires (avis de la CEPP du 7 mars 2007) en précisant comme suit leurs indications et caractéristiques :

Définition	Indications/ Phase du processus	Spécifications techniques minimales
<p>Pansements constitués de polymères. Ils sont présentés notamment sous forme de mousse de polyuréthane. Ils sont absorbants. Ils existent sous forme de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plaques adhésives compatibles avec une éventuelle utilisation sans pansement secondaire, composées de plusieurs couches dont une couche absorbante hydrophile - plaques non adhésives, comportant notamment une couche absorbante hydrophile - formes anatomiques, présentées sous forme de plaques (adhésives ou non) ou sous forme tridimensionnelle - formes adaptées au remplissage des plaies cavitaires, absorbantes sur l'ensemble de leurs faces 	<p>- Plaies aiguës – sans distinction de phase</p> <p><u>Si traitement séquentiel :</u></p> <p>- Plaies chroniques en phase de bourgeonnement</p>	<p><u>Formes plaques et tridimensionnelles :</u></p> <p>Propriétés de drainage (absorption/TTVE), mesurées selon la norme EN 13726-1 chapitre 3.3, supérieures ou égales à : 30 g/100 cm²/24 h.</p> <p><u>Formes permettant le remplissage de plaies cavitaires :</u></p> <p>Propriétés d'absorption mesurées selon la norme EN 13726-1 chapitre 3.2, supérieures ou égales à 8 g/g/24 h.</p>

URGOCELL KEO répond à un besoin déjà couvert par l'ensemble des pansements hydrocellulaires disponibles.

En conclusion, en l'absence d'étude le comparant à un pansement hydrocellulaire de référence, URGOCELL KEO a une place identique à celle des autres pansements hydrocellulaires, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies chroniques et des plaies aiguës.

2. Intérêt de santé publique

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

Les plaies chroniques sont principalement représentées par les ulcères de jambe, les escarres et les plaies du pied diabétique.

Aucune donnée française n'ayant été retrouvée, 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 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 ³. 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.

L'escarre est une affection fréquente dans certaines populations de patients, mais les données épidémiologiques actuelles sont insuffisantes pour évaluer précisément sa prévalence et son incidence en France. Selon les études, la prévalence des escarres varie considérablement en fonction des populations à risque. D'après le rapport issu de la conférence de consensus "*Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé*" tenue les 15 et 16 novembre 2001, la prévalence des escarres pour l'ensemble de la population française, calculée à partir d'extrapolations, serait de 300.000 personnes.

Deux études étrangères ayant estimé la prévalence des plaies du pied diabétique non cicatrisées sont disponibles. La première, prospective, a été réalisée en Grande Bretagne auprès d'une cohorte de 9.710 patients diabétiques. A l'inclusion, la prévalence des plaies du pied non cicatrisées était de 1,7% ⁴. La seconde étude, réalisée aux Pays-Bas auprès de 609 patients diabétiques, retrouve une prévalence de 1,8% ⁵. Par extrapolation de ces chiffres à la population des patients diabétiques en France, il y aurait environ 35.000 patients atteints d'un ulcère de pied non cicatrisé.

Plusieurs études étrangères donnent des chiffres d'incidence annuelle des nouvelles plaies du pied chez les patients diabétiques. L'étude déjà citée réalisée en Grande Bretagne ⁷ indique une incidence annuelle moyenne de 2,2% ⁶. Les résultats d'une étude réalisée aux Pays-Bas auprès de 511 patients diabétiques suivis dans le cadre du Nijmegen Monitoring Project (NMP) entre 1993 et 1998, montrent une incidence annuelle des nouveaux ulcères comprise entre 1,2 et 3% selon l'année de référence. L'incidence moyenne calculée sur cette période est de 2,1% par an ⁷. Ces résultats sont cohérents également avec ceux provenant d'une cohorte rétrospective de 8.905 diabétiques américains, dont les nouveaux cas d'ulcères de pied ont été enregistrés entre 1993 et 1995 ⁸. Cette étude rapporte une incidence moyenne annuelle de 1,9%. In fine, l'incidence des nouveaux ulcères du pied extrapolée à la population diabétique en France ⁸ serait comprise entre 1 et 3% ce qui représente de 20.000 à 60.000 patients par an.

2.3 Impact

La prise en charge des plaies chroniques et aiguës présente un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et/ou de la fréquence des pathologies concernées.

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

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

³ D'après l'intervention du Pr Bégaud. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Veneréol 2002 ; 126 : 1225-1226

⁴ Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC. The North-West diabetes foot care study : incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based cohort. Diabet Med 2002 ; 19 : 377-384.

⁵ De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 35: 149-156.

⁶ Il y aurait environ 2 millions de personnes diabétiques en France (rapport du GTNDO, 2003)

⁷ Muller IS, De Grauw W, Van Gerwen W, Bartelink ML, Van den Hoogen H, Rutten G. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. Diabetes care, 2002 ; 25 : 570-574.

⁸ Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes care 1999 ; 22 : 382-387.

Éléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales

Celles figurant dans l'avis de la Commission du 7 mars 2007.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Néant.

Amélioration du Service Rendu

Il n'y a pas d'étude clinique permettant de comparer URGOCELL KEO aux pansements répondant à la description générique des pansements hydrocellulaires.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (niveau V) des pansements URGOCELL KEO par rapport à la description générique des pansements hydrocellulaires figurant dans l'avis de la Commission du 7 mars 2007.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement de la ligne générique :

Sans objet jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.

Durée d'inscription de la ligne générique :

Sans objet jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles étant le plus souvent de faible qualité (cf. chapitre 2.2), elles impliquent des incertitudes concernant l'estimation de la population cible des pansements. Leur population cible globale pourrait être approximativement estimée entre 1,1 million et 1,5 million de personnes par an en France ¹.

Par ailleurs, dans le cadre de la cicatrisation dite de seconde intention, les pansements étant choisis davantage en fonction de l'état de la plaie que de son étiologie, ces données ne permettent pas de déterminer la population cible de chaque type de pansement.

La population cible des pansements hydrocellulaires, dont URGOCELL KEO fait partie, ne peut être déterminée avec précision.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Schmutz J.L., Bohbot S., Vives F. « Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du pansement URGO WHAT vs PROMOGRAN dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse». Protocole FU-04-04-100404 (essai non publié⁹)													
Type de l'étude	Etude contrôlée et randomisée													
Date et durée de l'étude	2004-2006													
Objectif de l'étude	Mettre en évidence une non infériorité (degré d'équivalence de 10% pour la régression relative) ou une supériorité du dispositif URGO WHAT par rapport au traitement contrôle, en termes d'évolution planimétrique de plaies chroniques.													
METHODE														
Critères d'inclusion	<p>Patients ayant un ulcère de jambe :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ de surface comprise entre 5 cm² et 25 cm²,▪ en absence de tissu nécrotique à l'examen clinique,▪ avec une ancienneté de l'ulcère comprise entre 3 et 24 mois,▪ ayant index de pression systolique distale ≥ à 0,8.													
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique, réalisée en France et en Grande Bretagne (27 centres)													
Produits étudiés	Pansements réalisés avec URGO WHAT (trame associé à l'oligosaccharide « NOSF ») ou PROMOGRAN, placés sous une compresse non tissée absorbante Tetracelle.													
Critère de jugement principal	Réduction de la surface de la plaie par rapport à la valeur d'inclusion (mesure planimétrique centralisée) à la dernière visite disponible (12 semaines ou plus tôt si arrêt prématuré).													
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none">▪ évolution clinique des plaies▪ délai moyen de cicatrisation▪ pourcentage de plaies cicatrisées au terme des 12 semaines de suivi▪ tolérance locale▪ acceptabilité des pansements▪ fréquence des changements de pansements													
Taille de l'échantillon	117 patients inclus													
Méthode de randomisation	Enveloppes mises à disposition des centres (4 par centre).													
Méthode d'analyse des résultats	Hypothèse de non infériorité des pansements réalisés avec URGO WHAT. Analyse de non infériorité en per protocol et analyse complémentaire de supériorité en intention de traiter.													
RESULTATS														
Nombre de sujets analysés	115 (1 patient perdu de vue, 1 cahier d'observations égaré)													
Durée du suivi	12 semaines maximum.													
Critère principal	<p>Surface à S12 : % de réduction / J0 (intention de traiter) :</p> <table><tr><td></td><td>Promogran</td><td>Urgo What</td></tr><tr><td>N</td><td>60</td><td>57</td></tr><tr><td>moyenne ± etd</td><td>8,4 ± 77,4</td><td>30,7 ± 75,8</td></tr><tr><td>médiane</td><td>12,9</td><td>54,4</td></tr></table> <p>Test non paramétrique de Wilcoxon : p=0,0286 (analyse complémentaire de supériorité en intention de traiter, utilisant la valeur de la planimétrie à la dernière mesure disponible).</p>			Promogran	Urgo What	N	60	57	moyenne ± etd	8,4 ± 77,4	30,7 ± 75,8	médiane	12,9	54,4
	Promogran	Urgo What												
N	60	57												
moyenne ± etd	8,4 ± 77,4	30,7 ± 75,8												
médiane	12,9	54,4												
Remarques méthodologie	Il y a répétition des tests statistiques (critères secondaires).													

⁹ Soumis à *International Wound Journal*