



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

23 février 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	PROGRESSIV , orthèse de contention élastique progressive
Modèles et références :	Bas jarret ou chaussette Bas cuisse Collants Sous 4 tailles et 2 hauteurs Références non fournies par le fabricant
Fabricant :	PIERRE FABRE MEDICAL DEVICES
Demandeur :	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Indications revendiquées :	Traitement de l'insuffisance veineuse modérée, importante ou sévère.
Données disponibles :	Une étude randomisée comparant l'efficacité à 3 mois de PROGRESSIV à une chaussette dégressive de classe III sur un critère principal composite [échecs du traitement à 3 mois] est fournie dans le dossier. Sont considérés comme échecs au traitement, l'absence d'amélioration ou amélioration légère de la douleur ou des lourdeurs OU la survenue d'un ulcère ou d'une thrombose veineuse (superficielle ou profonde). Les 401 patients ont été inclus (stades C2s à C5s de la classification Clinique Etiologique Anatomique Physiopathologique). Les résultats sur le critère principal de jugement sont favorables à PROGRESSIV mais la pertinence clinique de cette étude est discutable.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt de PROGRESSIV dans la prise en charge des affections veineuses chroniques, compte tenu du critère de jugement choisi et des critères de sélection des patients dans l'étude fournie. Les données cliniques fournies dans le dossier montrent un intérêt de PROGRESSIV dans l'amélioration des signes fonctionnels observés dans différentes situations cliniques de la maladie veineuse chronique. Cependant, elles ne permettent pas d'affirmer que les objectifs principaux du traitement sont atteints par l'utilisation de PROGRESSIV dans ces situations multiples. Des études spécifiques à chacune de ces différentes situations devraient permettre de mieux préciser service attendu.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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

Bas jarret ou chaussette

Bas cuisse

Collants

Sous 4 tailles et 2 hauteurs

Références non fournies par le fabricant.

■ Conditionnement

Par paire pour les bas-cuisse et chaussettes ; unitaire pour les collants. Le conditionnement comprend un filet de lavage.

■ Applications

La demande d'inscription concerne le traitement de l'insuffisance veineuse modérée, importante ou sévère.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande de prise en charge. Le produit ne peut pas être inscrit sous les descriptions génériques actuelles.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le fabricant

■ Description

Le bas exerce des pressions de 8 – 12 mmHg à la cheville et 21 - 25 mmHg au mollet (et 5 – 11 mmHg à la cuisse pour les bas-cuisse et collants), soit une compression « progressive » de la cheville au mollet.

■ Fonctions assurées

L'objectif de la compression médicale est de rétablir un équilibre en augmentant la pression extra-vasculaire. La compression de la paroi veineuse, augmenterait la vitesse circulatoire, favoriserait la réintégration du liquide dans les vaisseaux et augmenterait la vidange vasculaire.

La compression progressive est conçue afin d'appliquer des pressions plus faibles à la cheville qu'au mollet où est contenu le volume maximal de sang et qui se comporte comme un cœur périphérique.

Ce mode d'action est décrit par comparaison à celui des bas actuellement pris en charge dont la compression est théoriquement dégressive (de la cheville à la cuisse).

■ Acte ou prestation associée

Sans objet

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique

Deux études sont fournies dans le dossier :

- L'étude de non infériorité Booster publiée en 2009¹ : réalisée avec un dispositif antérieur. Cette étude a pour objectif de comparer la compression élastique « progressive » à la compression de classe II classique (20 mmHg à la cheville et dégressivité de 70% entre cheville et cuisse, selon le cahier des charges LPPR actuel). Les patients sont aux stades C0s – C1s ou C2s de la classification Clinique Etiologique Anatomique Physiopathologique (CEAP)^{2 3}.

L'étude est menée avec des chaussettes (en dessous du genou) qui ont la même apparence afin de préserver l'aveugle.

Les résultats mettent en évidence que l'effet de la compression « progressive » sur les sensations de lourdeur ou de fatigue des jambes n'est pas inférieur à celui de la compression supposée dégressive entre cheville et mollet (en effet le cahier des charges LPPR ne permet pas de connaître la pression exercée au mollet).

Cette étude n'est pas retenue par la Commission car elle n'est pas spécifique du produit, et est menée dans des indications différentes de celles revendiquées par le fabricant pour PROGRESSIV. De plus l'objectif principal du traitement dans ces situations cliniques doit être de freiner l'évolution de la maladie veineuse, ce qui n'était pas recherché.

- Etude CE-PROG est une étude randomisée comparant l'efficacité à 3 mois de PROGRESSIV à une chaussette dégressive de classe III sur un critère principal composite [échecs du traitement à 3 mois]. Cette étude n'est pas publiée. Le rapport d'étude est fourni dans le dossier.

Sont considérés comme échecs au traitement, l'absence d'amélioration ou amélioration légère de la douleur ou des lourdeurs OU la survenue d'un ulcère ou d'une thrombose veineuse (superficielle ou profonde). Sont considérés comme des succès, tous les autres cas.

Les 401 patients inclus ont une affection veineuse chronique aux stades C2s à C5s de la CEAP^{2 3} (population hétérogène, dont 66% ont un œdème veineux C3).

Les résultats à 3 mois de l'analyse en intention de traiter sur l'ensemble des patients inclus sont favorables à PROGRESSIV: taux d'échecs significativement différents de 56/199 (29.8%) et 78/202 (40.4%) dans les groupes « compression progressive » et « dégressive » respectivement ($p = 0.03$).

L'observance est bonne dans les deux bras de l'étude.

Cependant la pertinence clinique de cette étude est discutable en raison des limites suivantes :

- les critères de sélection des patients : la population de patients sélectionnés est hétérogène de part les critères d'inclusion choisis ;
- le critère de jugement : le critère composite retenu est un objectif secondaire du traitement. La Commission aurait attendu des résultats en termes :
 - de prévention de la thrombose et des troubles trophiques pour les patients ayant des varices ≥ 3 mm (stade C2) ;
 - de volume pour les patients ayant un œdème (stade C3) ;

¹ Couzan S, Assante C, Laporte S et al. Etude BOOSTER : évaluation comparative d'un nouveau concept de compression élastique dans l'insuffisance veineuse chronique légère et modérée Presse Med 2009 ; 38 : 355-61

² Beebe H, Bergan J, Bergqvist D et al. Classification and Grading of Chronic Venous Disease in the Lower Limbs : A Consensus Statement: February 22-26, 1994, Maui, Hawaii Dermatol Surg 1995 ; 21 : 642-7

³ Eklöf B, Rutherford R, Bergan J et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement J Vasc Surg 2004 ; 40(6) : 1248-52

- de diminution des signes physiques pour les patients ayant des troubles trophiques d'origine veineuse (stade C4) ;
- de récurrence d'ulcère pour les patients ayant un ulcère cicatrisé (stade C5)
- l'absence de différence significative du taux d'échecs à 1 et 6 mois.

Par ailleurs une analyse en sous groupe des résultats observés pour les patients en fonction du stade clinique de leur affection veineuse est proposée. Non prévue au protocole, elle ne peut être retenue par la Commission.

En résumé, la Commission considère que les données fournies montrent un intérêt de PROGRESSIV dans l'amélioration des signes fonctionnels observés dans différentes situations cliniques de la maladie veineuse chronique. Cependant, elles ne permettent pas d'affirmer que les objectifs principaux du traitement sont atteints par l'utilisation de PROGRESSIV dans ces situations multiples.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Une stratégie thérapeutique individuelle doit être proposée à chaque patient tout en sachant qu'actuellement le traitement ne peut être que palliatif⁴.

Les moyens thérapeutiques disponibles sont :

- les consignes d'hygiène de vie destinées à favoriser le retour veineux
- les médicaments veinotoniques dont le service médical rendu a été jugé insuffisant pour le remboursement par la Commission de la Transparence
- la compression par bas de compression dégressive ou par bandage, dont l'objectif est de réaliser une contre-pression dégressive de l'extrémité du membre vers sa racine afin de faciliter le retour veineux
- les techniques de sclérothérapie
- les techniques endoveineuses
- les gestes chirurgicaux.

Les données fournies ne permettent pas de déterminer la place de PROGRESSIV dans la prise en charge des affections veineuses chroniques.

2. Intérêt de santé publique attendu / Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Les altérations des veines des membres inférieurs, quelle que soit leur importance, entrent dans le cadre des affections veineuses chroniques. Les différents stades cliniques sont définis dans la CEAP^{2 3} par le descriptif C.

Tableau 1. Stades cliniques de la classification CEAP (Clinique – Etiologique – Anatomique – Physiopathologique)

Stade	Définition
C0 :	pas de signe clinique visible ou palpable de la maladie
C1 :	présence de téléangiectasies ou de varices réticulaires (< 3mm),
C2 :	varices (> ou = à 3 mm),
C3 :	œdème veineux,
C4 :	troubles trophiques d'origine veineuse
C4a :	pigmentation, eczéma veineux
C4b :	lipodermatosclérose ou hypodermite d'origine veineuse, atrophie blanche
C5 :	troubles trophiques comme définis dans 4 avec ulcère cicatrisé,
C6 :	troubles trophiques comme définis dans 4 avec ulcère actif.

La présence ou l'absence de symptômes (douleurs, jambes lourdes, prurit, impatiences, sensation de gonflement, etc....) permet de compléter la classe clinique par l'addition d'un A pour asymptomatique et d'un S pour symptomatique.

⁴ Parts H, Flour M, Coleridge Smith P Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease : consensus based on experimental data and scientific evidence under the auspices of the IUP Int Angiol 2008 ; 27 : 193-219

La gravité des affections veineuses chroniques est souvent sous estimée. Ces dernières peuvent altérer la qualité de vie. Les troubles trophiques cutanés dont l'ulcère est le stade ultime sont les complications les plus graves : elles peuvent être à l'origine d'un handicap sévère.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La fréquence des affections veineuses chroniques est difficile à estimer. Le rapport HAS 2006⁵ mentionne dans ses propositions d'actions futures de mener une enquête épidémiologique visant à évaluer la prévalence, l'incidence, les modes de prise en charge et la charge de la maladie en France.

2.3 Impact

Il existe de nombreux dispositifs de compression médicale inscrits à la LPPR. PROGRESSIV répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Au total, le Service Attendu de PROGRESSIV est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁵ Rapport HAS Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement, 2006

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Essai CE-PROG

Référence	Non Publiée
Type de l'étude	Etude randomisée, prospective, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique
Date et durée de l'étude	Durée de suivi 6 mois Période d'inclusion : 27/06/2007 à 25/09/2008
Objectif de l'étude	Montrer la supériorité à 3 mois de PROGRESSIV par rapport à un bas de compression dégressive en termes d'amélioration des symptômes (douleur, lourdeur) et d'absence d'apparition d'un ulcère ou d'une thrombose veineuse
METHODE	
Critères d'inclusion	C2s – C5s avec douleur ou lourdeur
Critères de non inclusion	Œdème non veineux ou justifiant un traitement compressif par bandes (œdème induré, suites de radiothérapie, chirurgie, paralysie, lymphœdème, lipœdème...), inflammation des membres inférieurs, induration, ulcère actif, antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse dans les 3 mois, artériopathie symptomatique des membres inférieurs, chirurgie vasculaire ou procédure endovasculaire inférieure à 1 mois, hématome des membres inférieurs de moins de 1 mois, immobilisation, grossesse, affection dermatologique contre-indiquant la compression Porteurs d'une compression de classe III
Cadre et lieu de l'étude	44 centres français (4 totalisant 47,2% des inclusions, les autres ayant inclus moins de 10 patients)
Produits étudiés	Bas jarret portés le jour - CE-Degr : bas dégressif (30 mmHg cheville - 21 mmHg mollet) - CE-Prog : bas progressif (10 mmHg cheville - 23 mmHg mollet) Tous les traitements médicamenteux prescrits avant l'inclusion pouvaient être poursuivis.
Critère de jugement principal	[succès du traitement à 3 mois] échecs = absence d'amélioration ou amélioration légère de la douleur et des lourdeurs OU survenue d'un ulcère ou d'une thrombose veineuse (superficielle ou profonde) succès = tous les autres cas
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance : interrogation du patient Observance : fréquence de port par interrogation du patient Evènement indésirable grave inattendu
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 400
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée et stratifiée par centre Double aveugle : bas de couleur noire retirés par le patient avant la visite à 3 mois.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	401 patients inclus et randomisés 393 patients analysés
Durée du suivi	19 patients parmi les premiers ont été exclus de l'analyse et remplacés par 20 patients supplémentaires car ils avaient reçus des bas non ajustés à leurs mesures. Sortis d'essai : 10/199 pour CE-Prog – 9/202 pour CE-Degr 1 patient n'a suivi aucune visite 18 patients n'ont pas eu de visite à 6 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age : 52,6 ± 14.2 ans 75.3 % de femmes 19.8% d'obèses (IMC ≥ 30 kg/m²)			
	Stades CEAP :	CE-Prog N = 195	CE-Degr N = 198	
	C2b	32 (16.4%)	40 (20.2%)	
	C3	128 (65.6%)	130 (65.7%)	
	C4a	23 (11.8%)	21 (10.6%)	
	C4b	8 (4.1%)	5 (2.5%)	
	C5	4 (2.1%)	2 (1.0%)	
	Scores de sévérité de Rutherford comparables (médiane : 5)			
	Traitements médicamenteux :			
		CE-Prog N = 195	CE-Degr N = 198	p
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Veinotonique	55 (28.2%)	46 (23.2%)	NS
	AINS*	9 (4.6%)	5 (2.5%)	NS
	Anti-thrombotique	14 (7.2%)	16 (8.1%)	NS
	Antalgique	22 (11.3%)	13 (6.6%)	NS
	*Anti-inflammatoire non stéroïdien			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	A 3 mois	CE-Prog N = 188	CE-Degr N = 193	RR [IC 95%] p
	Echecs	56 (29.8%)	78 (40.4%)	0.74 [0.56 – 0.97] 0.03
	Evènement	2	4	
	Pas d'amélioration	54	75	
	Une analyse en sous-groupes à 3 mois, non prévue a priori, est rapportée dans le dossier.			
Effets secondaires	Résultats à 6 mois :			
	à 6 mois	CE-Prog N = 155	CE-Degr N = 164	RR [IC 95%] p
	Echecs	51 (32.9%)	44 (26.8%)	1.23 [0.87 – 1.72] 0.2 (NS)
	Evènement	5	6	
	Pas d'amélioration	46	39	
	Tolérance : pas de différence significative en termes de gêne ressentie et de tolérance du port à 1, 3 et 6 mois.			
	Observance : fréquence de port par interrogation du patient			
	Arrêts de traitement :	CE-Prog N = 199	CE-Degr N = 202	
	Interruption > 5 jours	23 (11.6%)	24(11.9%)	
	Délai d'interruption médian	15 jours	14 jours	
Arrêt prématuré avant 3 mois	22 (11.4%)	20 (10.3%)		
Raison principale : difficultés d'enfilage (16 cas dans chaque groupe)				
Effets secondaires	Evènements indésirables graves inattendus : 15 dont 4 considérés comme potentiellement liés au dispositif			
	Groupe CE-Prog : 1 chirurgie des varices + 1 infection oculaire			
	Groupe CE-Degr : 1 crossectomie bilatérale + 1 embolie pulmonaire			