



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION
28 septembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	PROMOGRAN , matrice à effet anti-protéases
Modèles et références:	Matrice lyophilisée stérile d'une surface de 28 cm ² , réf. M772028F
Demandeur :	Systagenix Wound Management France
Fabricant :	Systagenix Wound Management Ltd
Données disponibles :	Le dossier est argumenté à l'aide de 3 études déjà examinées par la commission et 3 nouvelles études cliniques. Etudes déjà examinées : - Une étude contrôlée randomisée, incluant 117 patients ayant des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse, comparant PROMOGRAN sous pansement hydrocellulaire à CELLO START (pansement hydrocellulaire). Cette étude visait à montrer la non-infériorité des pansements CELLO START en termes de réduction de la surface de la plaie, par rapport à la valeur d'inclusion. La réduction moyenne de la surface de la plaie à 12 semaines est de $30,7 \pm 75,8$ % dans le groupe CELLO START et de $8,4 \pm 77,4$ % dans le groupe PROMOGRAN, montrant la non infériorité. - Une étude contrôlée randomisée, comparant PROMOGRAN à un pansement interface imprégnée d'une émulsion vaselinée chez 73 patients atteints d'ulcères veineux. A 12 semaines, la cicatrisation complète était obtenue chez 18/37 patients dans le groupe PROMOGRAN et 12/36 dans le groupe contrôle (différence non significative). - Une étude contrôlée randomisée portant sur 276 patients diabétiques ayant des ulcères du pied évoluant depuis 6 à 9 mois, comparant PROMOGRAN à des compresses humidifiées, renouvelés quotidiennement, avec mise en décharge dans les deux cas. Les résultats montrent une cicatrisation complète dans 51 cas versus 39 dans le groupe contrôle (différence non significative). Nouvelles études : - Une étude contrôlée randomisée monocentrique, chez 54 patients diabétiques ayant des plaies du pied, suivis 8 semaines. L'objectif était de comparer PROMOGRAN à deux stratégies utilisant des facteurs de croissance autologues (seuls ou combinés à PROMOGRAN). Elle montre une synergie entre PROMOGRAN et les facteurs de croissance autologues, mais ne permet pas de comparer PROMOGRAN à d'autres types de pansements. - Une étude contrôlée randomisée monocentrique, chez 80 patients ayant des escarres du décubitus, suivis 6 mois. L'objectif était de comparer PROMOGRAN, utilisé sous un pansement hydrocellulaire et renouvelé 2 à 3 fois par semaine, à un protocole de désinfection quotidienne combiné à un pansement gras traditionnel (gaze en viscose imbibée de vaseline), dans les deux cas sous pansement hydrocellulaire. Cette étude ne montre pas de différence significative du nombre de patients cicatrisés et comporte des biais méthodologiques. . - Une étude de faisabilité de faible niveau de preuve (non randomisée), comparant PROMOGRAN à des pansements en polyuréthane ou hydrocolloïdes, chez 40 patients ayant des ulcères de jambe, suivis 2 semaines. Elle ne permet pas de conclure.

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : l'intérêt thérapeutique des pansements dans la prise en charge des plaies chroniques l'intérêt de santé publique des pansements, compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des pathologies concernées
Indication :	Traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de bourgeonnement
Eléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : - Utilisation dans le cadre d'un traitement séquentiel. Avant l'application, il convient de pratiquer un débridement des tissus nécrotiques et de nettoyer le site de la plaie. La matrice PROMOGRAN s'applique directement sur toute la surface de la plaie. Sur les lésions peu ou non suintantes, la matrice PROMOGRAN est appliquée humidifiée avec du sérum physiologique. La matrice PROMOGRAN s'utilise sous un pansement choisi pour sa capacité à protéger les bourgeons de cicatrisation et doit être renouvelée toutes les 72 heures en fonction de la quantité d'exsudats. Compte tenu de la disponibilité d'un seul modèle d'une surface de 28 cm², PROMOGRAN n'est pas destiné aux plaies de grandes dimensions. La Commission note que le conditionnement par 10 unités, couvrant jusqu'à 30 jours de traitement, n'est pas adapté à toutes les plaies chroniques. Un conditionnement par 3 unités devrait être envisagé. - Spécifications techniques : - Sans objet.
Amélioration du SA :	Absence d'ASA (niveau V) par rapport à la description générique des pansements hydrocellulaires dans leurs indications relatives au traitement séquentiel des plaies chroniques.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, et notamment les résultats définitifs de l'étude présentée pour l'inscription.
Population cible :	La population cible de PROMOGRAN ne peut être déterminée avec précision.

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.

■ **Modèles et références**

Modèle unique, référence fabricant M772028F.

■ **Conditionnement**

Individuel stérile. Livré en boîte de 10.

■ **Applications**

La demande concerne les indications suivantes :

Traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de bourgeonnement et traitement non séquentiel des plaies aiguës.

Historique du remboursement

Quatrième demande d'inscription par nom de marque. A ce jour PROMOGRAN n'est pas inscrit sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Dans son avis du 22 mai 2002 la Commission avait conclu à un service rendu insuffisant, le rapport performances / risques ne pouvant être établi au vu des données disponibles.

Dans ses avis du 19/11/2003 et du 15/12/2004 la Commission a attribué un service rendu suffisant et une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux pansements interface vaselinés, dans l'indication suivante : « ulcère veineux de jambe, de la fin de la phase de détersion de la plaie à l'obtention d'un tissu de bourgeonnement pouvant permettre l'épidermisation ».

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe III, notification par British Standards Institution (0086), Grande-Bretagne.

■ Description

Matrice lyophilisée stérile pour pansement, composée de 55 % de collagène et de 45% de cellulose oxydée régénérée, d'une surface de 28 cm².

■ Fonctions assurées

Recouvrement de plaies chroniques exemptes de tissus nécrosés et de signes visibles d'infection, sous pansement secondaire.

■ 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
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 cm²
Pansement d'amputation nécessitant détersion, épiluchage 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 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

Le dossier est argumenté à l'aide de 3 études déjà examinées par la Commission (annexes 2 et 3) et de 3 études nouvelles cliniques¹ (annexe 1).

Les études déjà examinées par la Commission comprennent :

- Une étude randomisée contrôlée, incluant 117 patients ayant des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse, comparant, sous pansement hydrocellulaire, PROMOGRAN à URGO WHAT (composant de CELLO START au contact de la plaie)². Cette étude visait à montrer la non-infériorité des pansements CELLO START 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. La réduction moyenne de la surface de la plaie à 12 semaines est de $30,7 \pm 75,8$ % dans le groupe CELLO START et de $8,4 \pm 77,4$ % dans le groupe PROMOGRAN. Cette étude montre la non-infériorité des pansements réalisés avec URGO WHAT. L'analyse complémentaire, réalisée en intention de traiter (test non paramétrique), a permis de conclure à la supériorité par rapport à PROMOGRAN³.
- Une étude randomisée contrôlée, comparant PROMOGRAN à un pansement interface imprégnée d'une émulsion vaselinée chez 73 patients atteints d'ulcères veineux⁴. Au terme du suivi de 12 semaines, la cicatrisation complète était obtenue chez 18/37 patients dans le groupe PROMOGRAN et 12/36 dans le groupe contrôle. La différence observée, indépendamment du pansement réellement utilisé ou du pansement initialement attribué, n'était pas significative.
- Une étude randomisée contrôlée portant sur 276 patients diabétiques ayant des ulcères du pied évoluant depuis 6 à 9 mois en moyenne⁵. Les plaies étaient peu exsudatives et correspondaient majoritairement au stade 2 de la classification de Wagner. Le comparateur choisi était la compresse simple humidifiée au sérum physiologique, renouvelée quotidiennement (recommandation de l'*American Diabetes Association* mais non représentative de la pratique en France). Les patients étaient suivis en ambulatoire pendant 12 semaines. Le traitement s'accompagnait de la mise en décharge du membre. Les résultats de l'étude montrent une cicatrisation complète dans 51 cas versus 39 dans le groupe contrôle, non significative. Les sorties de protocole étaient significativement plus élevées dans le groupe contrôle, rendant difficile l'interprétation des résultats.

Les nouvelles études comprennent :

- Une étude contrôlée randomisée monocentrique réalisée chez 54 patients diabétiques ayant des plaies du pied, suivis 8 semaines⁶. Cette étude avait pour objectif de comparer PROMOGRAN à deux stratégies utilisant des facteurs de croissance autologues (seuls ou combinés à PROMOGRAN). Elle documente l'utilisation du dispositif dans les plaies du diabétique mais ne permet aucune comparaison vis-à-vis des stratégies utilisant d'autres types de pansements. Les résultats ne montrent pas de différence entre les groupes en termes de nombre de patients totalement cicatrisés. Concernant l'évolution de la surface de la plaie, les résultats montrent une synergie entre PROMOGRAN et les facteurs de croissance autologues.

¹ Ces études, publiées entre 2005 et 2007, n'entraient pas dans la stratégie documentaire de la révision des descriptions génériques.

² Schmutz JL, Meaume S, Fays S et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J*. 2008; 5(2):172-82.

³ Avis URGOCELL KEO du 12/12/2007.

⁴ Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2002;11(9):335-41

⁵ Veves A, Sheehan P, Pham H et al, A Randomized, Controlled Trial of Promogran (a Collagen/Oxidized Regenerated Cellulose Dressing) vs Standard Treatment in the Management of Diabetic Foot Ulcers *Arch Surg*. 2002;137:822-827.

⁶ Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complications*. 2007;21(6):387-91.

- Une étude contrôlée randomisée monocentrique réalisée chez 80 patients ayant des escarres du décubitus, suivis 6 mois⁷. Cette étude avait pour objectif de comparer PROMOGRAN, utilisé sous un pansement hydrocellulaire et renouvelé 2 à 3 fois par semaine, à un protocole comprenant la désinfection quotidienne et l'utilisation d'un pansement gras traditionnel (gaze en viscose imbibée de vaseline) sous pansement hydrocellulaire. Cette étude comporte des biais méthodologiques et ne montre pas de différence significative du nombre de patients cicatrisés (36 patients du groupe PROMOGRAN et 28 patients du groupe contrôle).
- Une étude non randomisée⁸ comparant PROMOGRAN à des pansements en hydropolymère (polyuréthane) ou hydrocolloïdes chez 40 patients ayant des ulcères de jambe, suivis 2 semaines. La réduction surface moyenne de la surface de la plaie après 1 semaine est de 493 mm² dans le groupe PROMOGRAN (25 patients) et de 404 mm² dans le groupe contrôle (9 patients). Cette étude de faible niveau de preuve ne permet pas de conclure.

La Commission note que le rapport effet thérapeutique / effet indésirables de PROMOGRAN a déjà été jugé suffisant dans une indication limitée à l'ulcère veineux de jambe (avis de la commission du 19/11/2003 et du 15/12/2004), sans amélioration du service attendu par rapport aux pansements interface vaselinés.

Ces éléments conduisent la Commission à confirmer un rapport effet thérapeutique / effet indésirables favorable à l'utilisation de PROMOGRAN, dans les indications limitées au traitement des plaies chroniques en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

Au total, la commission considère que l'utilisation de PROMOGRAN est uniquement documentée dans le cadre du traitement des plaies chroniques à la phase de bourgeonnement.

Les données ne permettent pas de démontrer un effet thérapeutique différent de celui des autres pansements utilisés en phase de bourgeonnement dans le traitement séquentiel des plaies chroniques.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies dépend de l'état de la plaie et de leur étiologie (compression pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique, etc...).

L'objectif des soins locaux est de protéger la plaie et de contrôler son microenvironnement. Cet objectif est illustré par les caractéristiques du « *pansement idéal* »⁹ :

1. *élimine l'excès d'exsudat et les toxines*
2. *maintient une humidité élevée à la surface de la plaie*
3. *permet les échanges gazeux*
4. *procure une isolation thermique*
5. *protège contre la surinfection*
6. *ne contient ni particules, ni éléments toxiques*
7. *ne cause aucun traumatisme lors de son retrait*

⁷ Nisi G, Brandi C, Grimaldi L et al. Use of a protease-modulating matrix in the treatment of pressure sores. Chir Ital. 2005 ; 57(4):465-8.

⁸ Wollina U, Schmidt WD, Krönert C et al. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. Int J Low Extrem Wounds. 2005; 4(4):214-24

⁹ Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. Pharma J, 1979, 222, 421-426.

Dans son avis du 7 mars 2007¹⁰, en se fondant sur des données de la littérature et d'un consensus formalisé d'experts, la CEPP a proposé l'utilisation des types de pansements suivants :

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	<i>Aucun en particulier : voir pansements sans distinction de phase</i>
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces Hydrocellulaires
	Aiguë	<i>Aucun en particulier : voir pansements sans distinction de phase</i>
Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces
Cas particuliers	Etiologie	
Peau fragile	Maladies bulleuses	Interfaces
Prévention de l'infection	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de pansement spécifique reconnu à ce jour</i>
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de pansement spécifique reconnu à ce jour</i>
Plaie hémorragique	Toutes, et toujours la prise de greffe	Alginates
Plaie malodorante	Cancers (ORL, peau et sein principalement)	Au charbon activé

Cet avis a permis la révision des descriptions génériques figurant sur la LPPR¹¹.

De par son mode d'action revendiqué, PROMOGRAN s'adresse, dans le cadre d'un traitement séquentiel, aux plaies chroniques en phase de bourgeonnement. Il constitue notamment une alternative aux stratégies faisant appel aux pansements interface et hydrocellulaires dans cette indication.

Résorbable, PROMOGRAN s'utilise toujours sous un autre pansement primaire, choisi pour sa capacité à protéger les bourgeons de cicatrisation. Il diffère en cela des pansements hydrocellulaires, pouvant être utilisés seuls, mais également des interfaces, non résorbables et utilisés sous un pansement secondaire choisi pour sa capacité d'absorption.

En conclusion, PROMOGRAN a une place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies chroniques en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel). Il s'utilise en association avec un autre type de pansement primaire.

¹⁰ 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. www.has-sante.fr

¹¹ Arrêté du 16 juillet 2010 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des articles pour pansements inscrits à la section 1, chapitre 3, titre 1er, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale ; Journal Officiel du 7 août 2010.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies 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.

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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les plaies chroniques sont représentées par les escarres, les ulcères et les plaies du diabétique¹⁰. Des données épidémiologiques ont été identifiées pour les pathologies suivantes :

Escarres

Les études portant sur l'épidémiologie des escarres en France sont hétérogènes. Les populations étudiées sont disparates. La taille des échantillons varie de l'échelle d'une unité de soins à celle de groupes d'hôpitaux. Les informations sont recueillies soit par observation directe, soit par examen rétrospectif des dossiers de malades, soit par envoi de questionnaires aux équipes de soins. Ces différences ne permettent pas de comparer les études. A titre informatif :

- la prévalence de l'escarre à domicile, chez les patients de plus de 65 ans en France, a été estimée par la CEPP¹²; elle serait comprise entre 70 000 et 112 000 patients ; des données récentes suggèrent une augmentation de l'escarre à domicile, liée au développement de l'hospitalisation à domicile¹³ ;
- à l'hôpital, plusieurs études épidémiologiques françaises indiquent une prévalence des escarres, tous services confondus, comprise entre 5 et 9 %^{14 15 16 17 18}. Par type de service, une forte variabilité du taux de prévalence est mise en évidence. Les études françaises rapportent un taux de prévalence plus élevé dans les services de suite et de réadaptation¹⁹. Une revue de la littérature internationale, limitée aux données des unités de soins intensifs, rapporte des résultats disparates avec des prévalences comprises entre 4 et 49% en Europe²⁰. Deux études françaises montrent que l'incidence globale est d'environ 4%^{17 19}.
- une estimation de la prévalence des escarres, pour l'ensemble de la population française, a été réalisée lors de la conférence de consensus « Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé », tenue en 2001²¹. Fondé sur des extrapolations, ce travail estime à 300 000 la prévalence des escarres en France²².

¹² Haute Autorité de Santé, Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. Avis de la Commission 30 juin 2004. Supports d'aide à la prévention et d'aide au traitement de l'escarre et aides techniques à la posture. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2004.

¹³ Allaert FA, et al. Evolution de la prévalence des escarres chez les patients suivis à domicile entre 2003 et 2006. Soins Gériatol 2009;(76):12-4.

¹⁴ 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.

¹⁵ Barbut F et al. Escarres dans un hôpital universitaire de court séjour. Prévalence, facteurs de risque et modalités de prise en charge. Presse Méd 2006;35(5-C1):769-78.

¹⁶ Corbin A et al. Prévalence de l'escarre parmi 1560 patients hospitalisés :enquête sur une semaine donnée dans un centre hospitalier universitaire. Hygiène 2006;14(3):169-80.

¹⁷ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Direction centrale des soins. Enquête de prévalence de l'escarre acquise dans les unités de soins à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris: APHP; 2007.

¹⁸ Barrois B, et al. A national prevalence study of pressure ulcers in French hospital inpatients. J Wound Care 2008;17(9):373-9.

¹⁹ Daidier G, et al. L'escarre à l'hôpital en 2003 : enquête de prévalence un jour donné. Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:517-27.

²⁰ Shahin ES et al. Pressure ulcer prevalence in intensive care patients: a cross-sectional study. J Eval Clin Pract 2008;14(4):563-8.

²¹ Société française et francophone des plaies et cicatrises, Assistance publique hôpitaux de Paris, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé. Conférence de consensus. Paris: ANAES; 2001.

²² Estimation du nombre de plaies

Ulcères

Les données françaises 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% ¹⁴.

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 ²³. 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 ²⁴.

Plaies du diabétique

La prévalence du diabète traité en France est estimée à 3,8 % de la population générale ²⁵, soit de l'ordre de 2,3 millions de personnes. Deux études européennes ont estimé la prévalence des plaies non cicatrisées du pied diabétique. La première, prospective et réalisée au Royaume-Uni, a été réalisée auprès d'une cohorte de 9 710 patients diabétiques. À l'inclusion, la prévalence des plaies non cicatrisées du pied était de 1,7 % ²⁶. La seconde, réalisée aux Pays-Bas auprès de 609 patients diabétiques, a constaté une prévalence de 1,8 % ²⁷. Par extrapolation de ces chiffres à la population des patients diabétiques en France, il y aurait environ 35 000 patients atteints d'une plaie non cicatrisée du pied.

Plusieurs études internationales ont rapporté des chiffres d'incidence annuelle des plaies du pied chez les patients diabétiques. L'étude réalisée au Royaume-Uni déjà mentionnée indique une incidence annuelle moyenne de 2,2 %. Les résultats d'une étude réalisée aux Pays-Bas, auprès de 511 patients diabétiques suivis dans le cadre du Nijmegen Monitoring Project entre 1993 et 1998, montrent une incidence annuelle des nouveaux ulcères comprise entre 1,2 et 3 % selon l'année de référence, avec une incidence moyenne calculée sur la période de 2,1 % par an ²⁸. Ces résultats sont cohérents avec une revue de la littérature ²⁹ étudiant le fardeau global de la pathologie. Ils le sont également avec ceux d'une étude de cohorte rétrospective, réalisée auprès de 8 905 patients diabétiques américains, dont les nouveaux cas d'ulcères de pied ont été enregistrés entre 1993 et 1995 ³⁰. Cette étude rapporte une incidence moyenne annuelle de 1,9 %. Ainsi, l'incidence des nouveaux ulcères du pied, extrapolée à la population diabétique correspondante en France, serait comprise entre 1 et 3 % ³¹, ce qui représente 20 000 à 60 000 patients par an. Plus généralement on estime que 15 à 25 % des diabétiques présenteront un ulcère du pied diabétique au cours de leur vie, et que les amputations des membres inférieurs concernent environ 1 % de la population diabétique en France ³².

²³ Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Vénereol* 2002;129(10-C2):1225-6.

²⁴ B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. *Le Quotidien du Médecin* N°8581 du 3 juin 2009.

²⁵ Kusnik-Joinville O et al.. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? *Prat Organ Soins* 2007;38(1):1-12.

²⁶ Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19(5):377-84.

²⁷ de Sonnaville JJ et al. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35(2-3):149-56.

²⁸ Muller IS et al. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. *Diabetes Care* 2002;25(3):570-4.

²⁹ Boulton AJ et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366(9498):1719-24.

³⁰ Ramsey SD et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(3):382-7.

³¹ Direction Générale de la Santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique. Rapport du GTNDO. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Paris: DGS; 2003.

³² Richard JL, Schuldiner S. Epidémiologie du pied diabétique. *Rev Med Interne* 2008;29(Suppl 2):S222-S230.

A titre d'information, une étude sur 1 229 patients diabétiques consécutifs ayant une plaie du pied, admis dans 14 centres hospitaliers européens ³³ a évalué la gravité des plaies. Dans cette étude 24 % des patients admis n'avaient ni artériopathie périphérique ni infection de la plaie ; 18 % avaient une artériopathie périphérique et une plaie non infectée ; 27 % avaient une plaie infectée sans artériopathie ; enfin 31 % avaient une plaie infectée dans un contexte d'artériopathie périphérique.

2.3 Impact

Compte tenu de leur fréquence et/ou de leur caractère de gravité, la prise en charge des plaies aiguës et des plaies chroniques présente un intérêt pour la santé publique. PROMOGRAN s'adresse à un besoin déjà couvert.

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 Attendu de PROMOGRAN 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

Utilisation dans le cadre d'un traitement séquentiel.

Avant l'application, il convient de pratiquer un débridement des tissus nécrotiques et de nettoyer le site de la plaie. La matrice PROMOGRAN s'applique directement sur toute la surface de la plaie.

Sur les lésions peu ou non suintantes, la matrice PROMOGRAN est appliquée humidifiée avec du sérum physiologique afin d'amorcer le processus de formation du gel.

La matrice PROMOGRAN s'utilise sous un pansement primaire choisi pour sa capacité à protéger les bourgeons de cicatrisation et doit être renouvelée toutes les 72 heures ou plus souvent en fonction de la quantité d'exsudats.

Compte tenu de la disponibilité d'un seul modèle d'une surface de 28 cm², PROMOGRAN n'est pas destiné aux plaies de grandes dimensions.

La Commission note que le conditionnement par 10 unités, couvrant jusqu'à 30 jours de traitement, n'est pas adapté à toutes les plaies chroniques. Un conditionnement par 3 unités devrait être envisagé.

³³ Prompers Let al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007;50(1):18-25.

Amélioration du Service Attendu

La Commission note les éléments suivants :

- l'étude de non infériorité du pansement CELLO START par rapport à PROMOGRAN, examinée par la commission fin 2007 (étude publiée en 2008), a montré la non infériorité et la supériorité de CELLO START ;
- lors de l'évaluation de CELLO START la commission a proposé l'inscription de ce dernier sous la description générique des pansements hydrocellulaires (sans amélioration du service attendu par rapport à cette description) ;
- CELLO START a été inscrit par nom de marque dans les indications des pansements hydrocellulaires ;
- PROMOGRAN diffère de CELLO START et des pansements hydrocellulaires en général par la nécessité de l'utiliser sous un autre pansement primaire.

Dans le traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de bourgeonnement, il n'existe pas de démonstration d'une supériorité de PROMOGRAN par rapport à un pansement de référence déjà inscrit au remboursement.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) de PROMOGRAN par rapport aux pansements hydrocellulaires, dans l'indication du traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de bourgeonnement.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, et notamment les résultats définitifs de l'étude présentée pour l'inscription.

Durée d'inscription :

5 ans.

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 France¹⁰.

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 de PROMOGRAN ne peut être déterminée avec précision.

ANNEXE 1: DONNEES CLINIQUES NOUVELLES

Référence	Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. J Diabetes Complications. 2007;21(6):387-91.				
Type de l'étude	Etude prospective randomisée, monocentrique, contrôlée en 3 bras parallèles.				
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre 2004 et 2006.				
Objectif de l'étude	Tester l'hypothèse d'une action synergique de PROMOGRAN + facteurs de croissance autologue vs les deux traitements isolés dans le traitement des plaies du pied diabétique.				
METHODE					
Critères de sélection	Patients diabétiques ayant une perte de substance des tissus mous du pied, depuis au moins 3 mois ; plaies ≥2,5 cm précédemment traitées par de la gaze humide, n'ayant pas entraîné une réduction des dimensions de l'ulcère de plus de 15%				
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique en milieu hospitalier, Grèce				
Produits étudiés	Groupe A : PROMOGRAN Groupe B : Facteurs de croissance autologues obtenus par la technique GPS (<i>gravitational platelet separation system</i>) Groupe C : Association des deux traitements. Pansement secondaire adhésif transparent en polyuréthane dans les 3 groupes (Tegaderm).				
Critère principal de jugement	Modification de la taille des plaies de pied diabétique, mesurée par planimétrie, pendant la période de 8 semaines de l'étude.				
Critères de jugement secondaires	Non décrits				
Taille de l'échantillon	54 patients				
Méthode de randomisation	Procédure de simple insu appliquée pour la mesure des plaies.				
Méthode d'analyse des résultats	Test de Shapiro-Wilk pour la normalité et analyse de variance (ANOVA) pour évaluer les différences des variables continues entre les 3 groupes de patients. Analyse post-hoc réalisée par le test de Tukey.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	51 patients (3 sorties prématurées en tout, non détaillées par groupe)				
Durée du suivi	8 semaines				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Variable	Groupe A	Groupe B	Groupe C	p
	Age (années)	58±10	57±12	61±9	0,511
	Ancienneté de la plaie (semaines)	17±11	20±6	619±8	0,587
	Dimension de la plaie (cm²)	25,8±15,2	28,4±13,6	27,6±17,5	0,883
	Leucocytes (M/µL)	7,7±1,9	7,9±1,7	8,1±1,3	0,781
	Hémoglobine (g/dL)	13,4±1,9	13,9±1,2	14,2±1,5	0,328
	Plaquettes (K/µL)	289±63,5	270±101,0	268,9±96	0,759
	Na (mmol/L)	140±1,6	140±1,7	139±2,2	0,202
	Potassium (mmol/L)	4,4±0,4	4,3±0,6	4,6±0,3	0,153
	Glucose (mg/dL)	129±69	140±67	134±72	0,899
	Créatinine (mg/dL)	1,6±0,9	1,3±0,7	2,0±1,1	0,092
	Albumine (g/dL)	3,7±0,7	3,6±0,9	3,7±0,6	0,903
	Hémoglobine glycosylée (g/dL)	8,9±3,1	8,1±2,8	8,5±4,0	0,784
Résultats	La surface des plaies (exprimée en % des longueurs, largeurs et profondeur initiales uniquement) décroît significativement avant/après dans les 3 groupes (p<0,001). Analyse post-hoc en faveur d'une synergie entre les deux traitements par rapport aux traitements séparés, en termes d'évolution de la surface de la plaie (p<0,001). Cicatrisation complète observée chez 2 patients dans chaque groupe				
Effets secondaires	Aucune complication ou effet indésirable enregistré.				
Remarques méthodologie	Données de suivi incomplets ou imprécis (nombre de sorties par groupe, nombre de plaies observées à 8 semaines, dimension moyenne des plaies...) Critère principal exprimé uniquement en % de la surface et profondeur initiale. Tests statistiques multiples. L'étude n'a pas pour objectif de comparer PROMOGRAN à un autre pansement.				

Référence	Nisi G, Brandi C, Grimaldi L et al. Use of a protease-modulating matrix in the treatment of pressure sores. Chir Ital. 2005;57(4):465-8.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée monocentrique
Date et durée de l'étude	Juillet 2002-décembre 2003
Objectif de l'étude	Rapporter l'expérience de l'utilisation de PROMOGRAN dans le traitement des escarres de décubitus selon un protocole standardisé.
METHODE	
Critères de sélection	Patients ayant des ulcères de décubitus
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique en milieu hospitalier, Italie
Produits étudiés	Phase 1 : après une analyse bactériologique de la plaie, protocole standardisé de débridement de la plaie, désinfection avec une solution de povidone iodée à 50%, un lavage à la solution saline et l'utilisation d'hydrogels jusqu'à nettoyage/débridement complet de la plaie. Phase 2 : patients randomisés dans l'un des groupes Groupe A : PROMOGRAN 2 à 3 fois par semaine selon l'exsudation de la plaie, sous pansement hydrocellulaire ; Groupe B : Désinfection quotidienne avec une solution de povidone iodée à 50%, un lavage à la solution saline, et utilisation d'un pansement conventionnel (gaze en viscosse imbibée de vaseline et couverte d'un pansement hydrocellulaire).
Critère principal de jugement	Non précisé
Critères de jugement secondaires	Evaluation et classification des escarres selon l'échelle de Norton ; taille et profondeur (NPUAP, National Pressure Ulcer Advisory Panel) ; apparence de la lésion ; présence de nécrose ; infection locale ou systémique.
Taille de l'échantillon	80 patients (40 par groupe)
Méthode de randomisation	Non précisée
Méthode d'analyse des résultats	Non précisée
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	80 patients
Durée du suivi	6 mois pour tous les patients atteignant la cicatrisation complète
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Comparabilité des groupes non précisée
Résultats	La cicatrisation des plaies a été obtenue chez 36 patients du groupe A (en 2 à 6 semaines) et chez 28 patients du groupe B (en 2 à 8 semaines) soit une différence non significative (p=0,59). Pendant la 2 ^{ème} phase le nombre de pansements réalisés était compris entre 6 et 15 dans le groupe A (durée cumulée d'hospitalisation : 360 jours) et entre 14 et 52 dans le groupe B (durée cumulée d'hospitalisation de 1164 jours).
Effets secondaires	Aucun effet indésirable rapporté dans le groupe Promogran.
Remarques méthodologie	Méthodologie peu explicitée. Résultats non significatifs en termes de cicatrisation. Etude de faible niveau de preuve.

Référence	Wollina U, Schmidt WD, Krönert C et al. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. Int J Low Extrem Wounds. 2005; 4(4):214-24				
Type de l'étude	Etude prospective comparative				
Date et durée de l'étude	Non décrit.				
Objectif de l'étude	Déterminer si PROMOGRAN a des effets à court terme sur la cicatrisation des ulcères veineux de jambe.				
METHODE					
Critères de sélection	Diagnostic d'insuffisance veineuse chronique + ulcère de jambe depuis plus de 3 mois ne répondant pas aux traitements médicaux (stade WIDMER III et CEAP 6) ; taille de l'ulcère comprise entre 50 et 100 cm² ; reflux dans la zone extra-faciale de la veine saphène et/ou des veines profondes et ou des veines perforantes démontré par Doppler ou sonographie. ; absence d'artériopathie occlusive périphérique (indice de pression cheville/bras > 0,9).				
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne (nombre de centres non précisé)				
Produits étudiés	Groupe A : PROMOGRAN + « <i>good ulcer care</i> ³⁴ » Groupe B : pansements en hydropolymère (polyuréthane) ou hydrocolloïdes + « <i>good ulcer care</i> ».				
Critère principal de jugement	Non précisé				
Critères de jugement	Cicatrisation de la plaie ; score de la plaie (incluant granulation, couleur et consistance de la plaie) ; score de douleur ; microbiologie ; spectroscopie de réémission.				
Taille de l'échantillon	40 patients (30 groupe PROMOGRAN et 10 groupe contrôle)				
Méthode de randomisation	Non applicable ou non précisée				
Méthode d'analyse des résultats	Modifications de score / taille de plaies : test de Student apparié (p<0,05 significatif). Comparaison intergroupes : test de Student non apparié. Modifications du spectre de réémission : test non paramétrique de Wilcoxon.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	34 (5 sorties d'étude sans lien avec le traitement : 4 groupe Promogran et 1 groupe contrôle)				
Durée du suivi	2 semaines				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Comparabilité des groupes non précisée				
Résultats	La taille de la plaie a diminué dans les 2 groupes.				
	Surface moyenne des plaies				
	Groupe A	N	Surface mm²	Ecart-type	IC 95 %
	T0	25	5903	2741	4771-7034
	T1 (1 sem)	25	5410	2924	4204-6617
	T2 (2 sem)	25	5000	2658	3902-6097
	Groupe B				
	T0	9	5983	3350	3408-8558
	T1	9	5579	3539	2858-8299
	Réduction moyenne en mm² :				
	Promogran (n=25)	Contrôle (n=9)	p		
1 semaine	493 mm²	404 mm²	< 0,05		
2 semaines	903 mm²	-			
Effets secondaires	Aucun effet indésirable grave lié au traitement.				
Remarques méthodologie	Mode d'attribution d'un traitement non précisé (utilisation d'une randomisation ?) Suivi à court terme Etude de faisabilité de faible niveau de preuve				

³⁴ Suivant les recommandations de la Société allemande de dermatologie, incluant « la compression et le débridement régulier aussi fréquemment que nécessaire selon le jugement du clinicien »

ANNEXE 2: DONNEES CLINIQUES DEJA EXAMINEES PAR LA COMMISSION

Référence	Schmutz JL, Meaume S, Fays S et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. Int Wound J. 2008; 5(2):172-82. ³⁵											
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	Patients ayant un ulcère de jambe : ■ 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 ³⁶ (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)	■ 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)											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>Promogran (N=60)</td><td>Urgo What (N=57)</td></tr><tr><td>Surface des ulcères, cm², (médian)</td><td>12,1 ± 7,7 (12,0)</td><td>10,4 ± 7,1 (8,0)</td></tr><tr><td>Durée > 6 mois</td><td>35</td><td>31</td></tr></table>				Promogran (N=60)	Urgo What (N=57)	Surface des ulcères, cm², (médian)	12,1 ± 7,7 (12,0)	10,4 ± 7,1 (8,0)	Durée > 6 mois	35	31
	Promogran (N=60)	Urgo What (N=57)										
Surface des ulcères, cm², (médian)	12,1 ± 7,7 (12,0)	10,4 ± 7,1 (8,0)										
Durée > 6 mois	35	31										
Durée du suivi	12 semaines maximum.											

³⁵ Etude examinée par la Commission avant sa publication, dans le cadre du dossier URGOCELL KEO (avis du 12/12/2007).

³⁶ Composant utilisé dans les pansements URGOCELL KEO / CELLO START

Critère principal	Surface à S12 : % de réduction / J0 (intention de traiter) :	
	Promogran (N=60)	Urgo What (N=57)
	moyenne $\pm$ etd	8,4 $\pm$ 77,4
	médiane	30,7 $\pm$ 75,8
Remarques méthodologie	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).	
	Il y a répétition des tests statistiques (critères secondaires).	

ANNEXE 3 : DONNEES CLINIQUES ISSUES DU RAPPORT D'EVALUATION DES PANSEMENTS (2007)

Cet avis a permis la révision des descriptions génériques figurant sur la

Matrice à effet antiprotéases *versus* interface imprégnée d'une émulsion vaselinée

Auteurs, année, pays	Traitements (Interventions) Méthodologie	Nature de la plaie	Nombre patients/ Durée étude	Critères de jugement	Résultats	Effets indésirables (EI) Sorties d'essai	Niveau de preuve Commentaires
Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. J Wound Care. 2002;11(9):33-41.1 2002 France	I1 : Promogran® + Adaptic® + contention I2 : Interface (Adaptic®) + contention Étude comparative Étude randomisée Analyse en aveugle du critère cicatrisation	Ulcères veineux (doppler, échographie duplex, IPS)	73 I1 : 37 I2 : 36 12 sem	Critère principal : Taux de cicatrisation complète des plaies à 12 sem indépendamment du pansement réellement utilisé (évaluation planimétrique et photographies hebdomadaires avec analyse en aveugle) Autres critères : Pourcentage de plaies ayant changé de traitement durant l'étude Taux de cicatrisation complète des plaies à 12 sem ayant été traitées par le pansement attribué et n'ayant pas été passées à un autre traitement Taux de plaies améliorées (≥ 50 %) ou cicatrisées (100 %) à 12 sem Taux moyen de réduction de surface à 12 sem Taux de plaies avec réduction < 20 % de la surface initiale à 12 sem Temps écoulé entre les pansements Tolérance et performances : Satisfaction des patients ND Motif de changement du pansement, douleur au retrait du pansement (ND), facilité de retrait, d'application, nombre de pansement, temps de soins	NS I1 : 5,4 % I2 : 22,2 % ; p = 0,035 NS NS I1 : 54,4 ± 10,9 % I2 : 36,6 ± 11,4 % ; p < 0,0001 I1 : 19 % I2 : 42 % ; p = 0,034 (IC 95 % : 2 à 43 %) I1 : 3,9 ± 1,4 j I2 : 4,1 ± 1,6 j ; p = 0,034 Application facile ou très facile : NS Retrait très facile plus fréquent pour I1 ; p < 0,0001 Nombre de flacons de sérum physiologique plus important pour I1 ; p < 0,0001 Nombre de compresses : NS Temps du pansement plus court pour I1 ; p < 0,001 Tolérance médiocre : NS	22 sorties prématurées : I1 : 12 I2 : 12 E.I : I1 : réaction allergique locale (5), douleur sévère (6), prurit (3), exsudat abondant (3), érythème (2) I2 : réaction allergique locale (5), douleur sévère (3), exsudat abondant (4), érythème (3), forte odeur (3), suspicion ou confirmation d'une infection (5) 5 patients dans chaque groupe ont changé de pansement	Niveau 2 Faible échantillon Critères de jugement multiples dont certains subjectifs Même si la proportion d'ulcères cicatrisés n'est pas différente entre les groupes, le Promogran* montre dans cette étude une supériorité significative sur le pourcentage de réduction de la superficie initiale de l'ulcère par rapport au pansement non adhésif (Adaptic*)

¹ Etude pivot également examinée par la Commission dans le cadre des demandes d'inscription présentées en 2003 et 2004

Matrice à effet antiprotéases *versus* pansement conventionnel (compresse humide)

Auteurs, année, pays	Traitements (Interventions) Méthodologie	Nature de la plaie	N patients/ Durée étude	Critères de jugement	Résultats	Effets indésirables (EI) Sorties d'essai	Niveau de preuve Commentaires
Veves <i>et al.</i> , 2002, États-Unis	I1 : Promogran® I2 : Compresse humide Étude comparative Étude randomisée Ouvverte	Plaie du pied diabétique 2 groupes : plaies > ou < à 10 cm ²	276 I1 : 138 I2 : 138 12 sem	Critères principaux : Taux de cicatrisation complète (100 % de surface épithélialisée) Taux moyen de réduction de surface à 12 sem ; (évaluation hebdomadaire avec photographies, méthode planimétrique) Autres critères : Performances Facilité de changement et application, conformabilité, Satisfaction globale patient Satisfaction globale investigateur	NS NS Pas de différence observée en fonction de la taille initiale de la plaie Analyse en sous-groupe : Taux de cicatrisation complète sur ulcère de moins et plus de 6 mois (analyse <i>a posteriori</i>) : NS I1 > I2 ; p = 0,01 I1 > I2 ; et p < 0,05	Sorties d'essai : 168 Aucun effet indésirable grave lié aux traitements signalé	Niveau 4 Essai ouvert Nombre important de sorties d'essai (raisons imprécises) Analyse en sous-groupe définie <i>a posteriori</i> Les auteurs concluent à une efficacité similaire des deux pansements sur la cicatrisation alors qu'il ne s'agit pas d'un essai d'équivalence

Matrice à effet antiprotéases *versus* « good wound care »

Auteurs, année, pays	Traitements (Interventions) Méthodologie	Nature de la plaie	N patients/ Durée étude	Critères de jugement	Résultats	Effets indésirables (EI) Sorties d'essai	Niveau de preuve Commentaires
Ghatnekar O, Willis M, Persson U. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with Promogran in four European countries. J Wound Care 2002;11(2):70-4. 2002, Suède	I1 : Promogran® + GWC (<i>good wound care</i>) I2 : GWC (<i>good wound care</i>) Étude médico-économique	Plaie du pied diabétique	NP 3 mois et 12 mois	Étude médico-économique : évaluation du coût/efficacité dans 4 pays européens (France, Allemagne, Suisse, Royaume-Uni) Cicatrisation : évaluation à 3 mois Coût médical évalué sur 12 mois	Cicatrisation complète à 3 mois I1 : 26 % I2 : 20,7 % Durée moyenne de cicatrisation obtenue à 12 mois : I1 : 3,75 mois I2 : 3,41 mois Coût médical à 12 mois moindre pour I1 dans les 4 pays	Amputations à 12 mois : I1 : 6,26 % I2 : 5,50 %	Niveau 4 Étude montrant un gain économique à utiliser le Promogran® dans le traitement des ulcères diabétiques par rapport à un traitement standard (GWC) Nombre de patients inclus non précisé Aucun détail sur les résultats statistiques

■

