



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

25 septembre 2012

| CONCLUSIONS                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom :                      | <b>AQUACEL Ag</b> , pansement en fibres de carboxyméthylcellulose contenant de l'argent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Modèles et références:     | cf. page 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Demandeur :                | <b>Laboratoires Convatec</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Fabricant :                | <b>Convatec Ltd</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Indications revendiquées : | Traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre les changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Données disponibles :      | <p>AQUACEL, version du pansement ne contenant pas d'ions argent, est indiqué dans Les plaies chroniques et aiguës sans distinction de phase. Une étude contrôlée randomisée est fournie. Son objectif était d'établir la non-infériorité d'AQUACEL Ag par rapport à URGOTUL Ag, dans le cas d'un traitement séquentiel de l'ulcère de jambe veineux ayant des signes cliniques d'inflammation. Les pansements étaient appliqués sous contention pendant 4 semaines, suivis pendant 4 semaines par la version respective du pansement ne contenant pas d'argent (AQUACEL et URGOTUL). Le critère principal de jugement était la diminution relative de la surface de la plaie à 8 semaines. L'étude comporte des biais.</p> <p>Au total, les données ne permettent pas de justifier l'intérêt de l'ajout d'argent, et par conséquent l'intérêt du pansement AQUACEL Ag par rapport à AQUACEL.</p> |
| Service Attendu (SA) :     | <p><b>Insuffisant</b> pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.</p> <p>L'intérêt d'ajouter de l'argent à un pansement en fibres de carboxyméthylcellulose AQUACEL n'est pas établi.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## ARGUMENTAIRE

### Nature de la demande

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

#### ▪ Modèles et références

Compresses et mèches emballées individuellement :

| Référence | Dimension (cm) | Nombre d'unités par boîte |
|-----------|----------------|---------------------------|
| 403722    | 10 x 12        | 16                        |
| 403723    | 15 x 13,5      | 16                        |
| 403720    | 15 x 20        | 10                        |
| 403763    | 16 x 30        | 10                        |
| 403773    | 2,5 x 40       | 16                        |

#### ▪ Conditionnement

Boîte de compresses ou de mèches stériles emballées individuellement.

#### ▪ Applications

Pansement primaire de plaies en phase de détersion et de plaies malodorantes.

### Historique du remboursement

Deuxième demande d'inscription par nom de marque sur la LPPR des pansements AQUACEL Ag. Une première demande d'inscription par nom de marque a été examinée en 2006 dans l'indication « *Traitement des plaies exsudatives infectées ou à risque d'infection* ». La Commission avait attribué un service rendu insuffisant, la place dans la stratégie thérapeutique ne pouvant être établie (avis du 17 mai 2006).

Les pansements AQUACEL Ag ont cependant pu continuer à bénéficier d'une prise charge par l'Assurance Maladie en raison d'une compatibilité avec des descriptions génériques existantes. L'arrêté du 16 juillet 2010 consécutif à la révision des descriptions génériques exclut cette possibilité à partir du 31 décembre 2012.

Les pansements AQUACEL (ne contenant pas d'argent) sont pris en charge pour les plaies aiguës et chroniques très exsudatives sans distinction de phase.

## Caractéristiques du produit et de la prestation associée

### ■ Marquage CE

Dispositif médical de classe III, notification par BSI Product Services (0086), Grande-Bretagne.

### ■ Description

Pansements en non-tissé, composés de :

- 98,8 % de fibres de carboxyméthylcellulose de sodium (CMC)
- 1,2 % d'argent sous forme ionique

### ■ Fonctions assurées

Recouvrement de plaies (pansement primaire), avec maintien d'un environnement humide au niveau de la plaie et libération d'ions argent *in situ*.

### ■ Acte ou prestation associée

**Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TITRE XII. - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR<br>CHAPITRE I. - CUISSE JAMBE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pansements des ulcères de jambes (déterSION, épluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS<br>CHAPITRE I. - SOINS DE PRATIQUE COURANTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Article 2. - <b>Pansements courants</b><br>...<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ Autre pansement</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Article 3. - <b>Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle.</li> <li>■ Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm<sup>2</sup></li> <li>■ Pansement d'amputation nécessitant détersION, épluchage et régularisation</li> <li>■ Pansement de fistule digestive</li> <li>■ Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses</li> <li>■ Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation</li> <li>■ Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons</li> <li>■ Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé</li> </ul> |

## 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

#### **Rappel des données cliniques examinées lors des précédentes évaluations :**

Le dossier soumis en 2006 était argumenté à l'aide d'études portant sur l'activité bactériologique *in vitro* du pansement et par cinq études cliniques spécifiques à AQUACEL AG, dont deux études non comparatives publiées et trois études contrôlées randomisées non publiées.

Ces études comportant des biais méthodologiques importants et n'apportaient pas la démonstration de l'effet thérapeutique attendu dans les indications revendiquées de traitement des plaies exsudatives infectées ou à risque d'infection.

Les pansements inscrits sur la LPPR ont été évalués par la Haute Autorité de Santé en 2007<sup>1</sup>. Sur la base d'une analyse de la littérature complétée par un consensus formalisé d'experts et la consultation d'un groupe de travail pluridisciplinaire, les indications des pansements en fibres de CMC, et notamment AQUACEL, sont les plaies aiguës et chroniques très exsudatives sans distinction de phase (arrêté du 16 juillet 2010).

La commission avait considéré que tout pansement contenant un composant connu comme actif ou revendiquant une activité biologique ou pharmacologique devait faire l'objet d'une évaluation clinique démontrant l'intérêt thérapeutique du composé additionnel pour obtenir une inscription sur la LPPR.

#### **Nouvelles données fournies :**

Une étude contrôlée randomisée publiée est fournie<sup>2</sup>. Son objectif était d'établir la non-infériorité d'AQUACEL Ag par rapport à URGOTUL Ag, dans le cas d'un traitement séquentiel de l'ulcère de jambe veineux ayant des signes cliniques d'inflammation (voir annexe). Les pansements étaient appliqués pendant 4 semaines, suivis pendant 4 semaines par la version respective du pansement ne contenant pas d'argent (AQUACEL et URGOTUL). Une contention de classe III était utilisée. Le critère de jugement principal était la diminution relative de la surface de la plaie à 8 semaines, jugée sur la population en *per protocol* (PP) et en intention de traiter (ITT), avec une marge de non-infériorité pré-établie à -15%. L'étude a inclus 281 patients (145 dans le bras AQUACEL Ag et 136 dans le bras URGOTUL) dont 254 ont terminé la période d'étude de 8 semaines.

La commission note que le demandeur a choisi de se comparer au pansement à l'argent URGOTUL Ag, compte tenu notamment de ses indications prises en charge par la LPPR. Le schéma de l'étude est cependant critiquable. En effet il existe des différences notables de propriétés physico-chimiques entre les pansements comparés. URGOTUL Ag, dérivé d'un pansement interface, a une faible capacité de gélification, AQUACEL Ag, dérivé du pansement AQUACEL possède une capacité de gélification plus importante. De ce fait AQUACEL et AQUACEL Ag sont plus aptes à favoriser la détersion des plaies, alors qu'URGOTUL et URGOTUL Ag sont plus adaptés aux plaies en phase d'épidermisation.

En l'absence d'analyse de la phase dans laquelle se trouvaient les plaies, ces différences de propriétés physico-chimiques sont source de biais. D'autres biais existent, liés notamment à l'absence de justification de la valeur de la borne de non infériorité fixée à -15%, l'absence de

<sup>1</sup> Evaluation des pansements, octobre 2007 - rapport disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>2</sup> Harding K, Gottrup F, Jawien A et al. A prospective, multi-centre, randomised, open label, parallel, comparative study to evaluate effects of AQUACEL Ag and Urgotul Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. Int. Wound J. 2012;9(3):285-294

procédure de lecture indépendante en simple aveugle des résultats planimétriques (procédure remplacée dans cette étude par une lecture automatisée), l'absence d'informations sur l'observance de la contention, ainsi que le choix d'une méthode de randomisation par enveloppes.

Par ailleurs le critère principal choisi ne permet pas de conclure sur le taux de réépidermisation complète à 12 semaines. La mesure de ce taux de cicatrisation est le critère le plus adapté pour évaluer les performances cliniques d'un pansement indiqué dans les plaies chroniques. La réduction relative de la surface de la plaie à 8 semaines ne peut être considérée comme un critère prédictif valide de la cicatrisation complète<sup>3 4</sup>.

Au total l'étude ne permet pas de comparer AQUACEL Ag et URGOTUL Ag ni d'établir l'intérêt d'AQUACEL Ag par rapport au pansement AQUACEL.

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies 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.

## 2. Intérêt de santé publique attendu

### 2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies 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 complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les plaies malodorantes sont associées à une dégradation de la qualité de vie.

***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. Le cas échéant la chronicité des plaies et leur caractère malodorant sont associés à une dégradation de la qualité de vie.***

### 2.2 Epidémiologie de la pathologie

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%<sup>5</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

<sup>3</sup> FDA, Guidance for Industry. Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment, 2006. Document disponible sur [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

<sup>4</sup> Methodological Recommendations for Comparative Effectiveness Research on the Treatment of Chronic Wounds. Center for Medical Technology Policy. Baltimore 2011. Document disponible sur [www.cmtpn.org](http://www.cmtpn.org).

<sup>5</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 Venerol 2007;134(8):645-51

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>6</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>7</sup>.

### 2.3 Impact

Les pansements AQUACEL AG répondent à un besoin déjà couvert notamment par les pansements AQUACEL.

***Au total, le Service Attendu des pansements AQUACEL AG 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.***

L'intérêt éventuel d'ajouter de l'argent dans un pansement en fibres de CMC n'est pas établi.

---

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

<sup>7</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.

## ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                |                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|----|
| Référence                                                                                                                                     | Harding K, Gottrup F, Jawien A et al. A prospective, multi-centre, randomised, open label, parrallel, comparative study to evaluate effects of AQUACEL Ag and Urgotul Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. Int. Wound J. 2012;9(3):285-294                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                |                                           |    |
| Type de l'étude                                                                                                                               | Contrôlée et randomisée réalisée en ouvert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                |                                           |    |
| Date et durée                                                                                                                                 | Janvier à décembre 2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                |                                           |    |
| Objectif de l'étude                                                                                                                           | Montrer la non-infériorité d'AQUACEL Ag par rapport à URGOTUL Ag, utilisés en séquence avec AQUACEL et URGOTUL (versions des pansements ne contenant pas d'argent).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                |                                           |    |
| METHODE                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                |                                           |    |
| Critères d'inclusion                                                                                                                          | Age ≥ 18 ans ; index ABPI <sup>8</sup> ≥ 0,8 ; ulcère de jambe veineux présent depuis moins de 24 mois, d'une surface comprise entre 5 et 40 cm <sup>2</sup> , ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant ; association d'une compression au port du pansement tout au long de l'étude.                                                                                                     |                   |                                |                                           |    |
| Cadre et lieu                                                                                                                                 | Multicentrique (43 centres - Allemagne, Danemark, France, Grande Bretagne et Pologne)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                |                                           |    |
| Produits étudiés                                                                                                                              | Groupe traitement : pansement AQUACEL Ag (4 semaines) suivi d'AQUACEL (4 semaines).<br>Groupe contrôle : URGOTUL Ag (4 semaines) suivi d'URGOTUL (4 semaines).<br>Dans les deux cas les pansements étaient recouverts de compresses stériles absorbantes (spécifications non détaillées) ; les patients devaient porter une compression efficace choisie par l'investigateur (contention de classe III selon la classification utilisée au Royaume Uni).                                                             |                   |                                |                                           |    |
| Critère principal                                                                                                                             | Réduction relative de la surface de la plaie (en %) au terme des 8 semaines de suivi par rapport à la valeur initiale (planimétrie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                                |                                           |    |
| Critères secondaires                                                                                                                          | Réduction de la surface de la plaie (en cm <sup>2</sup> ) au terme du suivi par rapport à la valeur initiale, Vitesse de cicatrisation de la plaie (cm <sup>2</sup> /jour),<br>% de patients avec une réduction de la surface de la plaie ≥ 40% par rapport à la valeur initiale, % de patients sans signe clinique d'une colonisation bactérienne au terme du suivi, % de patients avec une évolution clinique favorable de la plaie au terme du suivi, Tolérance, nature et fréquence des événements indésirables. |                   |                                |                                           |    |
| Taille échantillon                                                                                                                            | 281 patients randomisés (calcul : 266 patients minimum), dont 145 patients dans le bras AQUACEL Ag et 136 dans le bras URGOTUL Ag.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                |                                           |    |
| Méthode de randomisation                                                                                                                      | Randomisation par enveloppes (blocs de permutation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                |                                           |    |
| Analyse des résultats                                                                                                                         | Imputation de la dernière donnée connue précédant la donnée manquante pour une visite donnée.<br>Non-infériorité (critère principal de jugement) réalisée sur la population per protocol (PP) et en intention de traiter (ITT), avec une marge de non-infériorité pré-établie à -15%.<br>Autres critères d'efficacité : tests appropriés sur la population en ITT.<br>Données de tolérance : descriptives.                                                                                                           |                   |                                |                                           |    |
| RESULTATS                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                |                                           |    |
| Nombre de sujets analysés                                                                                                                     | 254/281 patients ont terminé la période d'étude de 8 semaines en PP (134/145 dans le bras AQUACEL Ag et 120/136 dans le bras URGOTUL).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                                |                                           |    |
| Durée du suivi                                                                                                                                | 8 semaines (ou jusqu'à cicatrisation complète)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                |                                           |    |
| Critère principal                                                                                                                             | % de diminution de la surface de la plaie :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                |                                           |    |
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | groupe Aquacel Ag | groupe Urgotul Ag              | Différence médiane                        |    |
|                                                                                                                                               | 8 semaines ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 49,65% ± 52,53%   | 42,81% ± 60,0%                 | 6,84% ± 56,28%<br>IC 95% [-6,56%, 20,23%] |    |
|                                                                                                                                               | 8 semaines PP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 51,73% ± 52,94%   | 45,08% ± 63,93%                | 6,64% ± 58,41%<br>IC 95% [-9,1%, 22,38%]  |    |
| Critères secondaires                                                                                                                          | Evolution à 8 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   | Aquacel Ag (n=145)             | Urgotul Ag (n=136)                        | p  |
|                                                                                                                                               | réduction moyenne absolue de la surface                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   | -8,76 ± 12,84 cm <sup>2</sup>  | -7,21 ± 9,5cm <sup>2</sup>                | NS |
|                                                                                                                                               | vitesse de cicatrisation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   | 0,17 ± 0,43 cm <sup>2</sup> /j | 0,14 ±0,19 cm <sup>2</sup> /j             | NS |
|                                                                                                                                               | réduction de surface de la plaie ≥ 40%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   | 66,2%                          | 58,5%                                     | NS |
|                                                                                                                                               | % de patients sans signe clinique de colonisation bactérienne importante S4 / S8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   | 17,9% / 39,5%                  | 15,0% / 32,5%                             | NS |
|                                                                                                                                               | Cicatrisation complète (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   | 24                             | 21                                        | NS |
|                                                                                                                                               | Amélioration clinique marquée (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   | 81                             | 60                                        | NS |
|                                                                                                                                               | Patients ayant des effets indésirables (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   | 72                             | 57                                        | NS |
|                                                                                                                                               | Effets indésirables liés (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   | 33                             | 24                                        |    |
| Dans chaque groupe 6 effets indésirables graves, non attribués au protocole de soins ont été constatés (dont 2 décès dans le groupe Urgotul). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                |                                           |    |

<sup>8</sup> ABPI : Ankle brachial pressure index

|                           |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remarques<br>méthodologie | <p>Etude réalisée en ouvert</p> <p>Suivi limité à 8 semaines.</p> <p>Intérêt limité du critère principal</p> <p>Absence de justification de la valeur de la borne de non infériorité.</p> <p>Procédure de randomisation par enveloppes</p> |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|