

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDIMTS

06 mai 2014

CONCLUSIONS**URGOTUL Ag LITE, pansements à l'argent**

Demandeur et fabricant : Laboratoires URGO (France)

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

Indications retenues :	Traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique des pansements URGOTUL Ag LITE dans certains ulcères de jambe - l'intérêt de santé publique des pansements, compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des pathologies concernées
Comparateurs retenus :	Pansements URGOTUL LITE ne libérant pas d'ions argent.
Amélioration du SR :	ASR V par rapport aux pansements URGOTUL LITE ne libérant pas d'ions argent.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	La demande est notamment argumentée à l'aide de deux études contrôlées randomisées ayant inclus respectivement 102 et 281 patients, suivis 8 semaines dans le cadre d'une prise en charge séquentielle d'ulcères de jambe à caractère inflammatoire. Ces études comportent des biais et ne permettent pas de conclure.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	- Application à renouveler tous les 1 à 3 jours sur une plaie préalablement nettoyée. - Traitement de 4 semaines avant relais par un pansement neutre (ne libérant pas d'ions argent).

Conditions du renouvellement :	Actualisation des données.
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée avec précision. Une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an est proposée par la Commission.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

URGOTUL Ag LITE :

10 cm x 12 cm - boîte de 16

15 cm x 20 cm - boîte de 16

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile et boîtes.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants :

- Douleur entre deux changements de pansements
- Erythème péri-lésionnel
- Œdème
- Plaie malodorante
- Exsudat abondant

01.4. CONTRE- INDICATIONS

Sensibilisation connue à l'argent et autres composants du pansement.

Ne pas laisser en place le pansement au cours d'examen par IRM.

01.5. COMPAREUR REVENDIQUE

Pansements ne libérant pas d'ions argent.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande de renouvellement d'inscription. Les pansements URGOTUL Ag LITE ont fait l'objet d'un avis du 30 septembre 2008 sous le nom URGOTUL DUO Ag (SA suffisant, ASA IV par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions argent). Ils ont été inscrits sur la LPPR par arrêté du 20 juillet 2009. Le changement de dénomination a donné lieu à une modification des conditions d'inscriptions sur la LPPR par arrêté du 21 décembre 2011.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standards Institution, 0086, Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Pansements dérivés des pansements à l'argent URGOTUL Ag, par ajout d'une compresse non tissée (faible pouvoir absorbant), pouvant dans certains cas permettre d'éviter l'utilisation d'un pansement secondaire.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Recouvrement de plaies avec maintien d'un environnement humide au niveau de la plaie ; libération d'ions argent.

03.4. ACTES ASSOCIES

Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :

TITRE XII. - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR
CHAPITRE I. - CUISSE JAMBE
Pansements des ulcères de jambes (déterSION, épluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS
CHAPITRE I. - SOINS DE PRATIQUE COURANTE
Article 2. - Pansements courants
...
Autre pansement
Article 3. - Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse
Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle.
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm²
Pansement d'amputation nécessitant détersion, épluchage et régularisation
Pansement de fistule digestive
Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses
Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation
Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons
Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

La demande d'inscription présentée en 2008 était argumentée à l'aide de l'étude de Lazareth¹ (cf. annexe), randomisée réalisée en ouvert sur 102 patients ayant un ulcère de jambe à caractère inflammatoire, comparant un traitement séquentiel utilisant URGOTUL Ag pendant 4 semaines, suivi d'URGOTUL pendant 4 semaines, à URGOTUL seul utilisé pendant 8 semaines. La Commission avait jugé cette étude pertinente, tout en constatant les éléments suivants, dont certaines faiblesses méthodologiques:

- « - le critère de jugement principal (réduction de la surface) a un intérêt clinique
- le choix du groupe contrôle est pertinent pour juger l'intérêt d'un pansement à l'argent (version sans argent du pansement) ;
- la méthodologie est acceptable, mais il existe des doutes sur la qualité de la randomisation (méthode de randomisation non centralisée et groupes non comparables à l'inclusion, en termes de caractéristiques des plaies) et il manque une procédure d'évaluation en double insu (l'objectivité de la mesure n'est pas garantie par la seule analyse planimétrique automatisée) ;

¹ Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML et al. The role of a silver releasing lipido-colloïd contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting a heavy bacteria colonization: results of a randomized controlled study. Wounds 2008; 20(6):158-166

- les critères d'inclusion sont peu prédictifs d'une évolution vers l'infection/surinfection (à l'exception de l'odeur de la plaie); cette étude n'est donc pas conçue pour évaluer l'effet du dispositif en termes de prévention ou de contrôle de l'infection ;
- il n'existe pas de données de haut niveau sur la valeur prédictive d'autres facteurs, et en particulier celle des mesures de la colonisation bactérienne ;
- le niveau de preuve est intermédiaire. »

Au vu de l'étude Lazareth, la Commission avait attribué un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau IV par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions argent.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

La demande est argumentée sur la base d'une nouvelle étude contrôlée randomisée publiée en 2012 et une étude non comparative publiée en 2007.

L'étude contrôlée randomisée a été publiée en 2012². Elle a déjà été analysée par la Commission dans le cadre de l'avis AQUACEL Ag³. 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 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 préétablie (-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. L'étude comporte des biais et n'apporte pas d'information supplémentaire sur l'intérêt d'URGOTUL Ag. En particulier, l'absence d'analyse de la phase dans laquelle se trouvent les plaies expose à un biais du fait que les pansements comparés n'ont pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques et sont plus ou moins adaptés à des plaies exsudatives. Les autres biais sont liés notamment à la non comparabilité des groupes, l'absence de justification de la valeur de la borne de non infériorité fixée à -15%, l'absence de 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.

Le demandeur fournit également une étude non comparative réalisée avec les pansements URGOCELL Ag chez 45 patients traités pendant une durée de 4 semaines⁴. Compte tenu de sa méthodologie cette étude n'est pas retenue.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Evènements rapportés par le demandeur :

Le demandeur n'a enregistré aucun évènement indésirable pour URGOTUL Ag LITE dans le cadre de la matériovigilance jusqu'à fin 2012, relativement à 1,6 millions de pansements vendus sur la période 2008-2012 (sorties laboratoire).

Au total, dans le cadre d'une prise en charge séquentielle des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, les études comparatives disponibles comportent des biais. Il n'existe aucune étude de haut niveau de preuve.

² 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

³ Avis AQUACEL Ag du 25 septembre 2012.

⁴ Lazareth I, Ourabah Z, Senet P et al. Evaluation of a new silver foam dressing inpatients with critically colonised venous leg ulcers. J Wound Care 2007; 16,(3):p 129-32

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Certaines plaies chroniques sont inflammatoires, très exsudatives et/ou douloureuses. Dans son avis du 30 septembre 2008, la Commission a estimé que dans le cas particulier des ulcères de jambe à caractère inflammatoire les pansements URGOTUL Ag avaient montré, en traitement séquentiel, leur efficacité. Ces données avaient été extrapolées à URGOTUL Ag LITE.

La Commission complète cet avis en notant qu'aucun intérêt théorique des pansements contenant des ajouts à visée antibactérienne n'est identifié dans la littérature dès lors que les plaies infectées ou à risque infectieux concernées, le plus souvent nécrotiques, peuvent bénéficier de mesures de détersion mécanique, réalisées dans de bonnes conditions.

En conclusion, les pansements URGOTUL Ag LITE ont une place dans la stratégie de prise en charge des ulcères de jambe. En ville et selon la phase de cicatrisation considérée, ils répondent à un besoin déjà couvert par les pansements hydrogel, hydrocellulaires et interfaces, éventuellement complétés dans ce dernier cas par un pansement secondaire absorbant. Leur place dans un contexte de prise en charge hospitalière n'est pas établie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission souligne les limites des études disponibles concernant l'intérêt des pansements URGOTUL Ag LITE comparativement aux autres pansements utilisés dans la prise en charge des ulcères de jambe.

Les pansements URGOTUL Ag LITE ont un intérêt limité à certains ulcères de jambe à caractère inflammatoire, principalement dans le cadre d'une prise en charge en ville.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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%⁵.

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

⁵ 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

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 1997⁶. 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 chroniques⁷.

04.2.3. 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. Les besoins sont déjà couverts.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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 Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'URGOTUL Ag LITE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Application à renouveler tous les 1 à 3 jours sur une plaie préalablement nettoyée.
- Traitement de 4 semaines avant relais par un pansement neutre (ne libérant pas d'ions argent).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Pansements URGOTUL LITE ne libérant pas d'ions argent.

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

⁷ B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

06.2. NIVEAU D'ASR

Compte tenu des biais existant dans les études cliniques disponibles, il n'existe aucune donnée comparative de bon niveau de preuve permettant de démontrer la supériorité des pansements URGOTUL Ag LITE par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions argent. La Commission relève notamment que l'étude Lazareth ne peut satisfaire aux recommandations émises par la HAS en 2013 pour la réalisation d'études sur les pansements⁸, en raison notamment :

- du suivi des patients limité à 8 semaines ne permettant pas de juger de la cicatrisation complète ;
- de l'absence d'évaluateur indépendant et de mesures d'évaluation en aveugle du critère principal ;
- du risque de biais de sélection du fait de l'absence de randomisation centralisée.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux pansements URGOTUL LITE ne libérant pas d'ions argent.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 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. Entre 63.000 à 502.000 personnes par an seraient atteintes d'ulcères de jambe en France.

En faisant l'hypothèse que 30% des ulcères de jambe ont un caractère inflammatoire (avis d'expert), la population cible peut être estimée dans une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an.

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 d'URGOTUL Ag LITE ne peut être déterminée avec précision. Une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an est proposée par la Commission.

⁸ Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements. HAS, 2013. . www.has-sante.fr

ANNEXE Données cliniques

Référence	Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML et al. The role of a silver releasing lipido-colloïd contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting a heavy bacteria colonization: results of a randomized controlled study. Wounds 2008; 20(6):158-166
Type de l'étude	Etude contrôlée et randomisée réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	2004-2006
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques menées pendant une durée de huit semaines, dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte, à risque de surinfection.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant un ulcère de jambe, avec au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant. Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse (indice de pression systolique > 0.8) dont l'ancienneté est comprise entre 3 et 24 mois et dont la surface est comprise entre 5 cm ² et 40 cm ² .
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique, réalisée en France (24 centres).
Produits étudiés	- Groupe traitement : pansement URGOTUL Ag (10x12) pendant les 4 premières semaines puis pansement Urgotul (10x10) pendant les 4 semaines suivantes. - Groupe contrôle : pansement Urgotul seul, pendant une durée de 8 semaines. - Les patients devaient porter une compression efficace laissée à la convenance de l'investigateur (monocouche ou multicouche).
Critère de jugement principal	Réduction de surface de l'ulcère traité (en cm ² de ré-épithélialisation et en %) au terme de la 8 ^{ème} semaine de traitement.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Pourcentage de patients présentant à S8 une réduction de surface supérieure ou égale à 30 % et 40 % de la surface initiale, - Evaluation clinique de la plaie (signes cliniques de colonisation critique / score clinique sur 5⁹), état de la peau péri-lésionnelle, - Tolérance locale, - Acceptabilité, évaluée par le personnel paramédical (caractéristiques des soins) et par le patient (évaluation de la douleur lors des changements du pansement et entre deux pansements), - Fréquence des changements de pansements.
Taille de l'échantillon	102 patients inclus (échantillon calculé à l'avance : 96 patients minimum)
Méthode de randomisation	Par blocs de 4 (enveloppes scellées)
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter (ITT), complétée par une analyse statistique en per protocole (PP).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	99 patients analysés en ITT, 91 patients analysés en PP. Huit patients sur 52 inclus dans le groupe traité et 21/50 sujets inclus dans le groupe contrôle ont arrêté prématurément l'étude pour une autre raison qu'une réépidermisation complète.
Durée du suivi	8 semaines

⁹ Parmi les 5 signes suivants : douleur, érythème péri-lésionnel, oedème, plaie malodorante, exsudat abondant.

Critère principal		Pansement à l'argent (n=51)	Contrôle (n=48)	p	Différence (IC95%) (recalculée)
	Surface initiale (cm²) moyenne ± ET [min ; max] médiane	22,35 ± 20,45 [3,11 ; 119,90] 16,30	17,53 ± 14,41 [4,89 ; 73,49] 12,65	-	
	Réduction de surface absolue (cm²) à 4 semaines	-6,47 ± 13,41 [-86,44; 12,35] -4,18	-1,25 ± 8,98 [-26,51; 17,62] -1,06	-	
	Réduction de surface absolue (cm²) à 8 semaines	-8,13 ± 16,33 [-96,90; 29,66] -5,89	-1,01 ± 11,94 [-48,75 ; 23,60] -0,83	0,002	
	Réduction de la plaie (%) à 4 semaines	-28,1 ± 36,7	-8,6 ± 54,6	-	-19,5 [-37,9 - 1,04]
	Réduction de la plaie (%) à 8 semaines	-36,6 ± 48,8	-6,2 ± 80,2	0,036	-30,4 [-56,7 - 4,09]
Remarques méthodologie	Le groupe contrôle est pertinent (version sans argent du pansement). La méthodologie est perfectible du fait notamment des éléments suivants : - Le suivi est limité à 8 semaines - Il existe un doute sur la qualité de la randomisation (groupes non comparables à l'inclusion en termes de caractéristiques des plaies) - Il n'y a pas d'évaluation en aveugle du critère de jugement principal (objectivité de la mesure non garantie, malgré l'analyse planimétrique automatisée) - Les critères d'inclusion sont peu prédictifs de l'évolution de la plaie vers une infection ou une surinfection Le niveau de preuve de l'étude est faible.				