**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 septembre 2018

Faisant suite à l’examen du 26/06/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 10/07/2018.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire examinée le 11/09/2018.

CONCLUSIONS

KIT BIFLEX, système de compression multitype

Demandeur : THUASNE (France)

Fabricant : THUASNE (France)

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

Indication retenue :	Ulcère d’origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l’insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> – l’intérêt thérapeutique du KIT BIFLEX dans la stratégie thérapeutique des ulcères d’origine veineuse ou à composante veineuse prédominante ; – l’intérêt de santé publique compte tenu de la gravité, la fréquence et l’impact de la pathologie sur la qualité de vie.
Comparateur retenu :	PROFORE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Une étude spécifique au KIT BIFLEX a été fournie.</p> <p>Il s'agit de l'étude COMPULCE, contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert.</p> <p>L'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de cicatrisation complète à 16 semaines du système de compression 2 couches KIT BIFLEX par rapport au système de compression 4 couches PROFORE dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse.</p> <p>Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec cicatrisation complète à 16 semaines de suivi.</p> <p>Au final, ■ patients ont été inclus : ■ dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.</p>
----------------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Le KIT BIFLEX peut être laissé en place sur la jambe jusqu'à 7 jours maximum. En début de traitement, il doit être repositionné (bandes lavables jusqu'à trois fois) ou renouvelé autant de fois que le niveau d'exsudat le nécessite, ou lorsque la circonférence de la cheville évolue (œdème). Pour l'entretien et avant repositionnement, les bandes sont lavées en machine (lavables jusqu'à trois fois à 40°C), sans détergent ni eau de javel, et séchées à plat loin d'une source de chaleur.</p> <p>Enfin, le bandage multicouche est une technique complexe qui nécessite une formation préalable du personnel soignant.</p>
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible du KIT BIFLEX (au stade C6 de l'insuffisance chronique) ne peut être estimée avec précision. Une analyse menée en 2013 par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne 3 références du KIT BIFLEX en fonction de la circonférence de la cheville.

Les références sont les suivantes :

Références	Taille de cheville	Longueur de la 1 ^{ère} bande	Longueur de la 2 ^{nde} bande
KIT BIFLEX Taille 1 : 17005020199999	< 25 cm	4 m	3,5 m
KIT BIFLEX Taille 2 : 17005020299999	25-30 cm	4,5 m	4 m
KIT BIFLEX Taille 3 : 17005020399999	> 30 cm	5 m	4,5 m

01.2. CONDITIONNEMENT

Les deux bandes du KIT BIFLEX sont emballées chacune sous film plastique et regroupées au sein d'une même boîte cartonnée.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le système de compression multitype PROFORE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du KIT BIFLEX.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

Le KIT BIFLEX, bandage multitype, est composé de deux bandes compressives sèches différentes en textile et lavables :

- une première bande de compression, de type élastique à allongement court (étirement maximum compris entre 10 et 100%), sans latex (92% de microfibre polyester, 7,5% de fibrose, 0,5% d'élasthanne) ;
- une seconde bande élastique de type allongement court (étirement maximum compris entre 10 et 100%), sans latex (40% de viscose, 39,5% de polyester, 17,5% de polyamide, 3% d'élasthanne).

Quatre attaches auto-agrippantes assurent le maintien en place du bandage (2 attaches supplémentaires de secours sont fournies en cas de perte).

Les deux bandes du KIT BIFLEX ont un système d'étalonnage (repères géométriques) qui permet le contrôle du niveau de pression exercé et la reproductibilité du bandage nécessaire à la cicatrisation. Ces bandes sont par ailleurs réutilisables et lavables en machine jusqu'à trois fois à 40°C.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Compression élastique dégressive le long de la jambe de la base des orteils jusqu'au genou. Selon la loi de Laplace la pression exercée est proportionnelle à la tension du bandage et au nombre de couches, et inversement proportionnelle à la circonférence de la jambe.

Cette compression conduit à une diminution du calibre des veines, à une augmentation du flux et des débits veineux, à une diminution de la pression veineuse, à une réduction des œdèmes et à une augmentation de la micro-circulation cutanée avec augmentation des capillaires. Ces modifications ont pour objectif de restaurer le processus de cicatrisation de l'ulcère.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP¹) dans les articles du titre XVI « Soins infirmiers » :

- Article 2 « pansements courants » :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
autre pansement	2	AMI ² ou SFI ³

- Article 3 « pansements lourds et complexes » : Pansements lourds et complexes nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ² ou SFI ³

¹ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), version du 14 avril 2018 (<http://www.ameli.fr/>) [consulté le 27 juin 2018]

² AMI : Actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à application de la lettre clé AIS

³ SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude spécifique au KIT BIFLEX, nommée COMPULCE, a été fournie⁴ (cf. annexe).

Méthode

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de cicatrisation complète à 16 semaines du système de compression 2 couches KIT BIFLEX par rapport au système de compression 4 couches PROFORE dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec cicatrisation complète à 16 semaines de suivi, définie par 100% d'épithélialisation et absence d'exsudat. La non-infériorité était conclue si la limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de cette différence était supérieure à -15%.

Selon le protocole, en considérant un taux de cicatrisation de 80% à 16 semaines, et une marge de non infériorité de 15%, un effectif de 88 patients par groupe s'avérait nécessaire, soit un total de 176 patients. En tenant compte d'un pourcentage de dossiers incomplets ou inexploitable en *per protocol* de l'ordre de 10 à 15%, le nombre de patients à inclure a été porté à 200.

Résultats

■ patients ont été inclus : ■ dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.

Critère de jugement principal

– Population *per protocol*

En *per protocol*, ■ patients ont été analysés dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE. ■ patients présentaient une déviation majeure au protocole dont ■ dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.

Cicatrisation complète à 16 semaines	KIT BIFLEX	PROFORE
Nombre de patients cicatrisés	■	■
Taux de cicatrisation complète [IC95%]	■	■
Différence (KIT BIFLEX - PROFORE) [IC95%]	■	

A 16 semaines, le taux de cicatrisation complète est de ■ dans le groupe KIT BIFLEX et de ■ dans le groupe PROFORE, soit une différence de ■ (intervalle de confiance de cette différence, à 90% ■ et à 95% ■)

⁴ Investigateur coordonnateur : Gillet JL. Promoteur : THUASNE. Etude COMPULCE. Evaluation de l'efficacité clinique et de la tolérance du système de compression 2 couches KIT BIFLEX *versus* le système de compression 4 couches PROFORE dans le traitement des ulcères de jambes d'origine veineuse (stade C6) – Protocole d'étude clinique du 8 mars 2017 (version 7) et rapport d'étude du 13 décembre 2017 (version 4.1)

– Population complète d'analyse

En population complète d'analyse, ■ patients ont été analysés dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.

Cicatrisation complète à 16 semaines	KIT BIFLEX	PROFORE
Nombre de patients cicatrisés	■	■
Taux de cicatrisation complète et IC95% associé	■	■
Différence (KIT BIFLEX - PROFORE) et IC95% associé	■	

A 16 semaines, le taux de cicatrisation complète est de ■ dans le groupe KIT BIFLEX et de ■ dans le groupe PROFORE, soit une différence de ■ avec un intervalle de confiance de cette différence à 90% ■ et à 95% ■.

Les résultats des critères de jugement secondaires sont détaillés en annexe.

Conclusion

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée de non-infériorité dont le critère de jugement principal et le comparateur sont bien choisis.

Cependant, la Commission relève de nombreuses limites méthodologiques :

- la taille de l'échantillon de 200 patients prévue au protocole n'a pas été atteinte : seulement ■ patients au total ont été inclus dans l'étude ce qui entraîne des déséquilibres sur plusieurs variables pronostiques à l'inclusion ne garantissant plus la comparabilité entre les deux groupes de patients étudiés ;
- le caractère « simple aveugle » manque à cette étude car la connaissance, par le médecin ou par le patient, du traitement attribué peut influencer l'évaluation du critère de jugement, responsable d'un potentiel biais de mesure ou d'évaluation ;
- l'étude étant réalisée en ouvert et la taille du bloc de randomisation fixée à ■ dans le protocole, le caractère aléatoire de la randomisation n'est plus assuré.

04.1.1.1. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.1.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude clinique COMPULCE, ■ patients ■ du groupe KIT BIFLEX et ■ patients ■ du groupe PROFORE ont présenté au moins un événement indésirable, dont respectivement ■ et ■ au moins un événement indésirable grave. Aucun lien avec le dispositif n'a été suspecté pour ces événements indésirables graves.

L'arrêt du port du dispositif a été observé chez ■ patients ■ du groupe KIT BIFLEX et ■ patients ■ du groupe PROFORE suite à ces événements.

Parmi l'ensemble des événements indésirables observés au cours de l'étude, ■ ont été jugés comme possiblement reliés au traitement dans le groupe KIT BIFLEX ■ et ■ dans le groupe PROFORE.

Les événements indésirables liés au dispositif sont présentés ci-après :

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	%	n	%
Nombre de patients ayant subi au moins un événement indésirable lié au dispositif	█	█	█	█
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	█	█	█	█
- Prurit	█	█	█	█
- Ulcère cutané	█	█	█	█
- Eczéma	█	█	█	█
- Erythème	█	█	█	█
- Psoriasis pustuleux	█	█	█	█
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	█	█	█	█
- Douleur aux extrémités	█	█	█	█

n= nombre de patients

4.1.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Le KIT BIFLEX n'étant pas encore commercialisé, aucune donnée de matériovigilance n'a été rapportée.

Au total, une étude spécifique comparant KIT BIFLEX à PROFORE a été fournie (étude COMPULCE). Cette étude rapporte un taux de cicatrisation complète à 16 semaines du KIT BIFLEX de █ en population complète d'analyse. La méthodologie de l'étude ne garantit pas la comparabilité entre les deux groupes de patients étudiés.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les préconisations de la CNEDiMTS⁵, les indications des systèmes de compression médicale dans les affections veineuses chroniques s'établissent comme suit :

Situation clinique	Dispositifs	Modalités
Varices 3mm (stade C2)	<ul style="list-style-type: none"> bas (chaussettes, bas-cuisse collants) de 15 à 20 ou 20 à 36 mmHg 	Traitement au long cours
Après sclérothérapie ou chirurgie des varices	<ul style="list-style-type: none"> bas indiqués pour les varices ou bandes sèches à allongement court 	4 à 6 semaines
Œdème chronique (stade C3)	<ul style="list-style-type: none"> bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg ou bandes sèches à allongement court ou long 	Traitement au long cours, avec une réévaluation régulière du rapport

⁵ Compression médicale dans les affections veineuses chroniques – Fiche BUTS HAS 2010. <http://www.has-sante.fr>

Pigmentation, eczéma veineux (stade C4a)	<ul style="list-style-type: none"> • bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg • ou bandes sèches inélastiques ou à allongement court • ou bandes enduites 	
Lipodermatosclérose, hypodermite veineuse, atrophie blanche (stade C4b)	<ul style="list-style-type: none"> • bandes sèches inélastiques ou à allongement court • ou bandes enduites • ou bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg (au stade chronique) 	
Ulcère cicatrisé (stade C5)	<ul style="list-style-type: none"> • bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 ou > 36 mmHg • ou bandes sèches à allongement court 	
Ulcère actif (stade C6)	<ul style="list-style-type: none"> • bandages multitypes en première intention • ou bandes sèches inélastiques ou à allongement court • ou bandes enduites • ou bas (chaussettes, bas-cuisse collants) > 36 mmHg 	jusqu'à cicatrisation complète

La catégorie des bandages multitypes, dont le KIT BIFLEX fait partie, est indiquée dans le traitement de l'ulcère actif (stade C6).

Au vu des données, la Commission estime que le système de compression multicouche KIT BIFLEX a un intérêt thérapeutique dans la stratégie thérapeutique des ulcères d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de compression multicouche KIT BIFLEX dans le traitement des ulcères d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Dans la majorité des cas, les ulcères ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les ulcères infectés peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La chronicité des ulcères et l'aspect des cicatrices peuvent entraîner une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

Les ulcères sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données françaises concernant les ulcères de jambe 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%⁶.

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 menée par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France⁷.

Selon la base de données Thalès-Cegedim, en France, la prévalence des affections veineuses chroniques était de 7 445 804 patients, en 2008.

La répartition par stade selon la classification CEAP⁸ était la suivante :

- C0 + C1 : 5 226 593 patients soit 70,2%,
- C2 : 1 069 311 patients soit 14,4%,
- C3 : 760 806 patients soit 10,2%,
- C4 : 163 202 patients soit 2,2%,
- C5 + C6 : 225 892 patients soit 3,0%.

04.2.3. IMPACT

Le KIT BIFLEX répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence, du caractère de gravité des pathologies concernées et de la dégradation marquée de la qualité de vie, le système de compression veineuse KIT BIFLEX a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu 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 retient l'indication suivante : ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.

⁶ 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 Venereol 2007;134(8):645-51

⁷ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2014/data/catalogue.pdf>

⁸ Evaluation des dispositifs de compression médicale à usage individuel – Utilisation en pathologies vasculaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le KIT BIFLEX peut être laissé en place sur la jambe jusqu'à 7 jours maximum. En début de traitement, il doit être repositionné (bandes lavables jusqu'à trois fois) ou renouvelé autant de fois que le niveau d'exsudat le nécessite, ou lorsque la circonférence de la cheville évolue (œdème). Pour l'entretien et avant repositionnement, les bandes sont lavées en machine (lavables jusqu'à trois fois à 40°C), sans détergent ni eau de javel, et séchées à plat loin d'une source de chaleur.

Enfin, le bandage multicouche est une technique complexe qui nécessite une formation préalable du personnel soignant.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

La Commission a jugé pertinent de prendre comme comparateur le dispositif PROFORE. En effet, PROFORE, est un système compressif multicouche déjà inscrit sur la LPPR appartenant à la même catégorie de produit que le KIT BIFLEX.

Comparateur : PROFORE

06.2. NIVEAU D'ASA

L'étude fournie conclut à la non - infériorité du KIT BIFLEX par rapport à PROFORE.

Cependant, la Commission relève de nombreuses limites méthodologiques :

- la taille de l'échantillon de 200 patients prévue au protocole n'a pas été atteinte,
- le caractère « simple aveugle » manque à cette étude,
- l'étude étant réalisée en ouvert et la taille du bloc de randomisation fixée à ■ dans le protocole, le caractère aléatoire de la randomisation n'est plus assuré.

Par conséquent, les données cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer la supériorité du système de compression multicouche KIT BIFLEX par rapport à PROFORE.

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) du KIT BIFLEX par rapport à PROFORE, dans l'indication revendiquée.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles n'ont pas permis d'identifier l'incidence de l'ensemble des ulcères dans la population française pour estimer la population cible.

Une analyse menée en 2013 par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France⁷.

La population cible du KIT BIFLEX (au stade C6 de l'insuffisance chronique) ne peut être estimée avec précision. Une analyse menée en 2013 par l'assurance maladie à partir des données de remboursement a permis d'estimer que 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte sont pris en charge à domicile tous les ans en France⁷.

Référence	Etude COMPULCE Rapport d'étude clinique
Type de l'étude	Etude interventionnelle, nationale, multicentrique, randomisée en 2 groupes parallèles, réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	19 novembre 2014 au 2 mars 2017
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité en termes de cicatrisation complète à 16 semaines du système de compression 2 couches KIT BIFLEX versus le système de compression 4 couches PROFORE dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse
METHODE	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (18 à 95 ans) ; - Suivi en ambulatoire ou hospitalisé ; - Acceptant de porter un système de compression multi-bandes pendant la période de l'étude ; - Présentant un ulcère de jambe actif d'origine veineuse : <ul style="list-style-type: none"> - Dont l'ancienneté est comprise entre 1 à 36 mois, qu'il s'agisse d'un nouvel ulcère ou d'un ulcère récidivant ; - D'une taille comprise entre 2 et 70 cm² ; - Dont l'origine veineuse, superficielle ou post-thrombotique, a été confirmée par un écho-doppler veineux datant de moins de six mois ou de moins de 12 mois, en l'absence d'évènement majeur apparu depuis faisant suspecter une évolution de la pathologie ; - Présentant une circonférence de cheville comprise entre 18 et 25 cm pour permettre la mise en place du système de compression.
Cadre et lieu de l'étude	■ centres français, spécialisés en médecine vasculaire (angiologues, phlébologues et médecin généraliste en cabinet de ville, médecins de services hospitaliers de dermatologie, angiologie et médecine vasculaire)
Produits étudiés	KIT BIFLEX <i>versus</i> PROFORE
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients avec cicatrisation complète à 16 semaines de suivi. Celle-ci était définie par 100% d'épithélialisation et absence d'exsudat et était évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A chaque visite (à 4, 8, 12 et 16 semaines) : évaluation par l'investigateur et confirmation par prise de photographies avec réglette (un mode opératoire était fourni aux investigateurs afin de standardiser la prise de vue pour que, si nécessaire, une lecture centralisée en aveugle puisse être effectuée). - Entre les visites d'après le jugement du patient, éventuellement avec l'aide de l'infirmière à domicile.
Critères de jugement secondaires	<p><i>Critères d'efficacité</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients cicatrisés à 4, 8 et 12 semaines de suivi ; - Délai moyen de cicatrisation complète ; - Evolution de la douleur de l'ulcère à 4, 8, 12 et 16 semaines de suivi, évaluée à partir d'une échelle visuelle analogique de 100 mm, à compléter par le patient à l'arrivée en consultation (avant les soins de l'ulcère) lors de chaque visite (à 4, 8, 12 et 16 semaines) sur un auto-questionnaire ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la qualité de vie en fin d'étude, évaluée à partir du questionnaire SF-12 complété par le patient à l'inclusion et lors de la consultation de fin d'étude (à 16 semaines de suivi, ou avant si cicatrisation complète). <p><i>Critères d'évaluation de l'acceptabilité</i></p> <p>L'acceptabilité du système de compression était évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par le patient à 4, 8, 12 et 16 semaines de suivi ; Les patients devaient évaluer le système de compression reçu selon plusieurs critères (confort, douceur, respirabilité, chaussage, praticité, caractère supportable, acceptabilité globale) sur une échelle verbale de 4 niveaux (0 = Pas du tout satisfait ; 1 = Pas satisfait ; 2 = Satisfait ; 3 = Très satisfait) ; - Par l'investigateur lors de la consultation de fin d'étude (semaine 16, ou avant si cicatrisation complète). L'investigateur évaluait les systèmes de compression de l'étude selon plusieurs critères (facilité d'application, durée de pose, confort, praticité, glissement, globale) en utilisant une échelle verbale de 4 niveaux (0 = Pas du tout satisfait ; 1 = Pas satisfait ; 2 = Satisfait ; 3 = Très satisfait). <p><i>Critères d'évaluation de la tolérance</i></p> <p>Le critère d'évaluation était la prévalence des événements indésirables (nombre, sévérité, gravité, relation au produit) pendant l'étude. Les arrêts prématurés dus à des événements indésirables ont également été comptabilisés.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Considérant un taux de cicatrisation de 80% à 16 semaines et une marge de non infériorité de 15% (argumentée sur la base de deux études comparatives), un effectif de 88 patients par groupe s'avérait nécessaire, soit un total de 176 patients dans l'étude. Cet effectif de 88 patients par groupe avait été calculé avec un risque alpha à 0,05 et une puissance de 80%. En tenant compte d'un pourcentage de dossiers incomplets ou inexploitable en <i>per protocol</i> de l'ordre de 10 à 15%, le nombre de patients à inclure fût porté à 200.</p>
Méthode de randomisation	<p>La liste de randomisation a été établie informatiquement et équilibrée par centre. Elle a été générée par la CRO en charge des statistiques. La randomisation a été faite en utilisant des blocs de permutation d'une taille de 2 sujets. Un service téléphonique d'attribution des dispositifs était mis à disposition.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Différentes populations sont déterminées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population Randomisée (patients randomisés), - Population de Tolérance (patients randomisés, ayant porté au moins une fois le système de compression), - Population FAS/« <i>Full Analysis Set</i> »/population complète d'analyse (patients randomisés, ayant porté au moins une fois le système de compression et ayant au moins une évaluation du critère principal après l'inclusion), - Population PP/<i>per protocol</i> (patients de la population FAS, n'ayant pas de déviations majeures au protocole). <p>Les variables quantitatives sont décrites (distribution) en termes d'effectif, données manquantes, moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes ; Les variables qualitatives sont décrites (répartition) en termes de fréquence absolue et pourcentage par effectif. Le pourcentage de chacune des modalités de réponse est fourni dans le cas où la variable peut prendre plusieurs modalités (acceptabilité, effets indésirables...). Le nombre de données manquantes est fourni pour chaque variable (les données manquantes ne seront pas intégrées dans le calcul des pourcentages).</p>

	<p>L'analyse comparative des critères secondaires est faite avec un seuil de significativité des tests fixé à 5 % par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le test du Chi2 ou Fisher exact pour les variables qualitatives. - Le test t de Student ou l'analyse de variance pour les variables quantitatives gaussiennes. - Le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis pour les variables semi-quantitatives ou quantitatives non gaussiennes. <p>L'analyse principale de non-infériorité a été réalisée sur la population <i>per protocol</i> et, à titre de robustesse, sur la population complète d'analyse (FAS). Dans chacun des groupes, le pourcentage de patients cicatrisés à la semaine 16 a été décrit avec son intervalle de confiance unilatéral à 95%. La différence entre les taux de patients cicatrisés à la semaine 16 (pourcentage dans le groupe KIT BIFLEX - pourcentage dans le groupe PROFORE) a été fournie ainsi que l'intervalle de confiance unilatéral de cette différence. Une conclusion à la non-infériorité était formulée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de cette différence était supérieure à -15%. Une analyse de sensibilité a également été réalisée en abaissant le risque alpha à 2,5% (intervalle de confiance unilatéral à 97,5%).</p> <p>Les analyses secondaires d'efficacité ont été réalisées sur la population <i>per protocol</i> puis confirmées sur la population complète d'analyse (FAS).</p> <p>Dans chaque bras de traitements sont décrits le nombre et le pourcentage d'évènements indésirables (sévérité, gravité, relation au produit), le nombre et le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable et le nombre et le pourcentage de patients ayant arrêté le produit et la raison d'arrêt.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Au total, ■ patients ont été inclus et randomisés dont ■ dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.</p> <p>En population complète d'analyse, ■ patients ont analysés dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE et en <i>per protocol</i>, ■ patients dans le groupe KIT BIFLEX et ■ dans le groupe PROFORE.</p>
Durée du suivi	<p>16 semaines maximum (ou avant si cicatrisation complète)</p> <p>Les patients étaient vus en consultation un maximum de ■ fois dans le cadre de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visite de sélection et d'inclusion du patient au cours de laquelle le système de compression (KIT BIFLEX ou PROFORE, selon la randomisation) est posé par l'investigateur. A l'issue de la consultation, l'investigateur remet au patient le nombre de kits nécessaires qui seront posés par une infirmière libérale lors des inter-visites ; - Visites de suivi aux semaines ■ au cours desquelles l'investigateur recueillait des données sur la cicatrisation ou non de l'ulcère (critère principal d'efficacité), les données cliniques habituelles de suivi et les données de compliance et tolérance ; - Visite de fin d'étude : effectuée ■ semaines ■ après l'inclusion et au cours de laquelle le critère principal et les critères secondaires étaient évalués.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques démographiques des patients

	KIT BIFLEX	PROFORE
Sexe		
- Masculin		
- Féminin		
Age, ans		
- Moyenne ± Ecart type		
Indice de Masse Corporelle (kg/m²)		
- < 18,5 kg/m ² (maigreur)		
- [18,5 ; 25[, kg/m ² (corpulence normale)		
- [25 ; 30[, kg/m ² (surpoids)		
- ≥ 30 kg/m ² (obésité)		

Antécédents médicaux et/ou chirurgicaux en rapport avec la pathologie

	KIT BIFLEX		PROFORE	
Antécédents médicaux/chirurgicaux en rapport avec la pathologie à l'étude	n	%	n	%
Au moins un antécédent médical ou chirurgical en rapport avec la pathologie à l'étude				
Varices				
Thrombose veineuse profonde				
Chirurgie des membres inférieurs				
Ulcère veineux (autre que celui à l'étude)				
Autre				
Arthrose des membres inférieurs				
Thrombose veineuse superficielle				
Embolie pulmonaire				
Traumatisme important des membres inférieurs				

Fonctions vitales de patients

	KIT BIFLEX	PROFORE
Pression artérielle systolique (mmHg)		
- N		
- Moyenne ± Ecart type		
Pression artérielle diastolique (mmHg)		
- N		
- Moyenne ± Ecart type		
Fréquence cardiaque (bat/min)		
- N		
- Moyenne ± Ecart type		

Caractéristiques liées à l'ulcère

	KIT BIFLEX	PROFORE
Ancienneté de l'ulcère à l'inclusion (mois)		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		
Ulcère récidivant		
- n		
- Oui		

Echo-doppler veineux à l'inclusion

	KIT BIFLEX	PROFORE
Résultats de l'échodoppler veineux		
- n		
- Insuffisance veineuse superficielle		
- Insuffisance veineuse post-thrombotique		
Indice de pression systolique		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		

Symptomatologie veineuse à l'inclusion

	KIT BIFLEX	PROFORE
Symptomatologie associée		
- n		
- Lourdeur de jambes		
- Œdème		
- Paresthésies		
- Douleurs de jambes		
- Crampes		
- Démangeaisons		
Circonférence de la cheville (cm) (au point le plus étroit) - Jambe concernée par l'ulcère		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		
Circonférence de la cheville (cm) (au point le plus étroit) - Jambe non concernée par l'ulcère		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		

Caractéristiques de l'ulcère à l'inclusion

	KIT BIFLEX	PROFORE
Localisation de l'ulcère (précision)		
- n		
- Malléole interne		
- Malléole externe		
- Dos du pied		
- Sus-malléole interne		
- Sus-malléole externe		
- Autre		
- Malléole interne et externe		
- Malléole interne et Sus-malléole interne		
- Malléole externe et Dos du pied		
- Sus-malléole interne et externe		
Taille de l'ulcère		
- n		
- [2 - 5] cm ²		
- [5 - 25] cm ²		
- [25 - 50] cm ²		

Caractéristiques de l'ulcère – Etat du lit de l'ulcère

	KIT BIFLEX	PROFORE
Etat du lit de l'ulcère (évaluation colorielle) : % de nécrose		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		
Etat du lit de l'ulcère (évaluation colorielle) : % de fibrine		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		
Etat du lit de l'ulcère (évaluation colorielle) : % de granulation		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		

Caractéristiques de l'ulcère – Etat de la peau péri-lésionnelle

	KIT BIFLEX	PROFORE
Inflammation		
Œdème		
Dermite ocre		
Squames		
Hypodermite		
Eczéma		
Suintement		
Hyperkératose		
Macération		
Peau saine		

Evaluation de la douleur

	KIT BIFLEX	PROFORE
Evaluation de la douleur la plus intense ressentie sur les dernières 24 h (mm)		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		

Evaluation de la qualité de vie par la SF-12

	KIT BIFLEX	PROFORE
Evaluation de la qualité de vie (scores de la SF12), n		
Score PCS (physique)		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		
Score MCS (mental et social)		
- n		
- Moyenne ± Ecart type		

Cicatrisation complète en fin d'étude

Résultats inhérents au critère de jugement principal

<i>Population per protocol</i>	KIT BIFLEX	PROFORE
- Non		
- Oui		
- Taux de cicatrisation complète et IC95% associé		
Différence (KIT BIFLEX - PROFORE) et IC95% associé		

A 16 semaines, le taux de cicatrisation complète est de [REDACTED] dans le groupe KIT BIFLEX et de [REDACTED] dans le groupe PROFORE, soit une différence de [REDACTED] (intervalle de confiance de cette différence, [REDACTED] et [REDACTED]).

Cicatrisation complète en fin d'étude

<i>Population complète d'analyse</i>	KIT BIFLEX	PROFORE
- Non	[REDACTED]	[REDACTED]
- Oui	[REDACTED]	[REDACTED]
- Taux de cicatrisation complète et IC95% associé	[REDACTED]	[REDACTED]
Différence (KIT BIFLEX - PROFORE) et IC95% associé	[REDACTED]	

A 16 semaines, le taux de cicatrisation complète est de [REDACTED] dans le groupe KIT BIFLEX et de [REDACTED] dans le groupe PROFORE, soit une différence de [REDACTED] (intervalle de confiance de cette différence [REDACTED] et [REDACTED]).

Délais de cicatrisation

	KIT BIFLEX	PROFORE
Analyse de survie - Résumé des observations avec événements et censures		
- Effectif total	[REDACTED]	[REDACTED]
- Événements (cicatrisation complète)	[REDACTED]	[REDACTED]
- Données censurées (pas de cicatrisation complète en fin d'étude)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cicatrisation complète à [REDACTED] semaines		
- Estimation du taux de cicatrisation	[REDACTED]	[REDACTED]
Cicatrisation complète à [REDACTED] semaines		
- Estimation du taux de cicatrisation	[REDACTED]	[REDACTED]
Cicatrisation complète à [REDACTED] semaines		
- Estimation du taux de cicatrisation	[REDACTED]	[REDACTED]
Cicatrisation complète à [REDACTED] semaines		
- Estimation du taux de cicatrisation	[REDACTED]	[REDACTED]

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Cicatrisation selon les caractéristiques de l'ulcère

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Age ≤ médiane (77,33 ans)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Age > médiane (77,33 ans)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Insuffisance veineuse superficielle	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Insuffisance veineuse post-thrombotique	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère ≤ 6 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère > 6 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère de 2 à 5 cm ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère de 5 à 25 cm ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère de 25 à 50 cm ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère non récidivant	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ulçère récidivant	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patients obèses (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patients sans obésité (indice de masse corporelle < 30 kg/m ²)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Evolution de la douleur

La douleur la plus intense ressentie sur les dernières ■ heures était évaluée au moyen d'une EVA lors de chaque visite.

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur (mm)	n	Valeur (mm)
Douleur la plus intense ressentie sur les dernières 24h	■	■	■	■
Réduction de la douleur entre l'inclusion et la dernière visite	■	■	■	■
Réduction de la douleur entre l'inclusion et la dernière visite (moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés)	■	■	■	■

Qualité de vie

La qualité de vie était mesurée par le questionnaire validé SF-12 à l'inclusion et lors de la dernière visite.

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Evolution du score PCS (physique)	■	■	■	■
Evolution du score MCS (mental et social)	■	■	■	■

Acceptabilité du système de compression selon le patient

Satisfaction globale du patient	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Pas satisfait	■	■	■	■
Satisfait	■	■	■	■
Très satisfait	■	■	■	■
Manquant	■	■	■	■

Acceptabilité du système de compression selon l'investigateur

Satisfaction globale de l'investigateur	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Pas satisfait	■	■	■	■
Satisfait	■	■	■	■
Très satisfait	■	■	■	■
Manquant	■	■	■	■

Au total, le nombre moyen de systèmes KIT BIFLEX utilisés est de 17,6±13,9 et celui de kits PROFORE 33,2±20,2 soit une diminution de 47%.

Effets indésirables

Au cours de l'étude, ■ patients ■ du groupe KIT BIFLEX et ■ patients ■ du groupe PROFORE ont présenté au moins un évènement indésirable, dont respectivement ■ au moins un évènement indésirable grave. Aucun lien avec le dispositif n'a été suspecté pour ces évènements indésirables graves. L'arrêt du port du dispositif a été observé chez ■ patients ■ du groupe KIT BIFLEX et ■ patients ■ du groupe PROFORE suite à ces évènements.

Parmi l'ensemble des évènements indésirables observés au cours de l'étude, ■ ont été jugés comme possiblement reliés au traitement dans le groupe KIT BIFLEX ■ et ■ dans le groupe PROFORE.

Les évènements indésirables reliés au dispositif sont présentés ci-dessous :

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Nombre de patients ayant subi au moins un évènement indésirable relié au dispositif	█	█	█	█
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	█	█	█	█
- Prurit	█	█	█	█
- Ulcère cutané	█	█	█	█
- Eczéma	█	█	█	█
- Erythème	█	█	█	█
- Psoriasis pustuleux	█	█	█	█
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	█	█	█	█
- Douleur aux extrémités	█	█	█	█

Les évènements indésirables entraînant un arrêt du port du dispositif sont présentés ci-dessous :

	KIT BIFLEX		PROFORE	
	n	Valeur	n	Valeur
Nombre de patients ayant subi au moins un évènement indésirable	█	█	█	█
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	█	█	█	█
- Ulcère cutané	█	█	█	█
- Eczéma	█	█	█	█
- Erythème	█	█	█	█
- Prurit	█	█	█	█
Infections et infestations :	█	█	█	█
- Erysipèle	█	█	█	█
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention :	█	█	█	█
- Chute	█	█	█	█
Troubles cardiaques :	█	█	█	█
- Insuffisance cardiaque	█	█	█	█
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	█	█	█	█
- Douleurs aux extrémités	█	█	█	█
Affections du système nerveux :	█	█	█	█
- Vertiges	█	█	█	█