

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

26 juillet 2018

Faisant suite à l'examen du 17 juillet 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 26 juillet 2018.

CONCLUSIONS

URGOSTART BORDER, pansements

Demandeur : Laboratoires URGO (France)

Fabricant : Laboratoires URGO (France)

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

Indications retenues :	Traitement des : – ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ; – ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
Service Attendu (SA) / Rendu (SR) :	– SR Suffisant dans les ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) et – SA suffisant dans les ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel), en raison de : – l'intérêt thérapeutique des pansements URGOSTART BORDER dans les indications retenues; – l'intérêt de santé publique compte tenu de la prévalence et du caractère de gravité des ulcères de jambe et des ulcères du pied diabétique.
Comparateur retenu :	Pansements URGOTUL BORDER.

Amélioration du SA et du SR :	– ASR de niveau IV dans l'indication des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ; – ASA de niveau III dans l'indication du traitement de l'ulcère du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Aucune étude spécifique aux pansements URGOSTART BORDER n'est disponible. La Commission accepte l'extrapolation des données disponibles aux pansements URGOSTART BORDER. Ulcère de jambe veineux Une revue de la collaboration Cochrane (Westby <i>et al.</i> 2016 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des matrices modulant l'activité des protéases dans le traitement des ulcères de jambe veineux. L'avis relatif aux pansements URGOSTART précédemment émis par la Commission (avis du 20/03/2012). Plaies du pied diabétique L'étude EXPLORER : étude contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 240 patients évaluant l'efficacité des pansements URGOSTART INTERFACE par rapport au pansement URGOTUL dans la prise en charge d'ulcères chroniques neuro-ischémiques (ischémie non critique), non infectés, du pied chez des patients diabétiques. Le critère de jugement principal, évalué en intention de traiter, était le pourcentage de plaies complètement cicatrisées à 20 semaines.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Sans objet.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles, la population cible des pansements URGOSTART BORDER ne peut être estimée avec précision.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demandes de modification des conditions d'inscription (extension d'indications) et de renouvellement 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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

	Dimensions	Unités / boîte
<i>URGOSTART BORDER</i>	8 x 8 cm	10 et 16
	13 x 13 cm	10 et 16
	15 x 20 cm	10 et 16
	20 x 20 cm	10 et 16

01.2. CONDITIONNEMENT

Les pansements sont stériles, emballés individuellement et conditionnés en boîtes.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication : Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ;
- La demande de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) concerne l'indication : Traitement de l'ulcère du pied d'origine neuro-ischémique chez le patient diabétique.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Dans les deux indications revendiquées, les comparateurs revendiqués par le fabricant sont les pansements neutres modernes.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription des pansements URGOSTART BORDER dans l'ulcère veineux de jambe et de la première demande d'inscription dans des indications relatives aux ulcères du pied diabétique.

Trois pansements de la gamme URGOSTART (URGOSTART, URGOSTART INTERFACE et URGOSTART BORDER) sont actuellement pris en charge dans l'indication:

- Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

Les pansements URGOSTART BORDER ont été évalués par la Commission le 21/10/2014¹ et inscrits sur la LPPR par arrêté du 24/07/2015².

La dernière évaluation des pansements URGOSTART par la Commission date du 20/03/2012³ et l'arrêté d'inscription à la LPPR du 28/02/2013⁴ (à titre d'information leur évaluation initiale du

¹ Avis de la Commission URGOSTART BORDER du 21 octobre 2014 [lien](#)

² Journal Officiel du 29 juillet 2015 [lien](#)

³ Avis de la Commission URGOSTART du 20 mars 2012 [lien](#)

⁴ Journal Officiel du 5 mars 2013 [lien](#)

12/12/2007 sous l'appellation URGOCELL KEO⁵ avait été suivie de l'inscription à la LPPR par arrêté du 02/09/2008⁶ sous l'appellation CELLOSTART).

Les pansements URGOSTART INTERFACE (évalués sous le nom URGOSTART CONTACT) ont été évalués par la Commission le 7/10/2014⁷ et inscrits à la LPPR par arrêté du 09/07/2015⁸.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de classe II-b, notification par G-Med (n°0459).

03.2. DESCRIPTION

Les pansements de la gamme URGOSTART ont en commun une trame (ou matrice) non occlusive au contact de la plaie, portant la dénomination commerciale « *matrice TLC-NOSF* ». Cette trame contient de la carboxyméthylcellulose, de la vaseline, de la paraffine, un antioxydant, un polymère de cohésion, un agent mouillant et un oligosaccharide micronisé dénommé « *NOSF* ».

Les pansements URGOSTART BORDER associent la « *matrice TLC-NOSF* », placée au contact de la plaie, un pourtour adhésif, une compresse en mousse de polyuréthane et un support semi-perméable en polyuréthane (ils répondent ainsi aux spécifications techniques minimales des pansements hydrocellulaires).

Les pansements hydrocellulaires URGOTUL BORDER ont la même composition que les pansements URGOSTART BORDER à l'exception de l'oligosaccharide « *NOSF* ».

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Recouvrement de plaies, maintien d'un environnement humide, absorption des exsudats et retrait atraumatique de la trame au contact de la plaie.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la *Nomenclature Générale des Actes Professionnels* (NGAP⁹) dans les titre XVI « *Soins infirmiers* », chapitre I « *Soins de pratique courante* ».

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
<u>Article 2 - Pansements courants</u>		
Autre pansement	2	AMI ou SFI ¹⁰
<u>Article 3 - Pansements lourds et complexes nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse</u>		
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou SFI

⁵ Avis de la Commission URGOCELL KEO du 12 décembre 2007 [lien](#)

⁶ Journal Officiel du 2 septembre 2008 [lien](#)

⁷ Avis de la Commission URGOSTART CONTACT du 7 octobre 2014 [lien](#)

⁸ Journal Officiel du 14 juillet 2015

⁹ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP) disponible sur <http://www.ameli.fr>

¹⁰ 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 ; SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 20/03/2012¹¹, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant pour le pansement URGOSTART, avec une ASR de niveau IV par rapport aux pansements hydrocellulaires, sur la base principalement de l'étude contrôlée randomisée CHALLENGE¹², totalisant 187 patients. Cette étude a comparé URGOSTART à sa version sans oligosaccharide NOSF (URGOTUL ABSORB) chez des patients ayant des ulcères veineux de jambe suivis 8 semaines ou jusqu'à cicatrisation complète. Le critère principal était la réduction relative de la surface de la plaie (RRS, en % par rapport à T0) à 8 semaines.

La commission a évalué le pansement URGOSTART BORDER en 2014 (avis du 21/10/2014) et a attribué un SA suffisant eu une ASA V par rapport aux pansements URGOSTART.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Ulcères de jambe

Deux études (Meaume et al 2017, Münter et al. 2017) évaluant les pansements de la gamme URGOSTART ont été fournies par le fabricant :

- L'étude Meaume et al 2017 est une analyse de qualité de vie¹³ republiant les données de l'étude CHALLENGE ;
- L'étude Münter et al. 2017 est une analyse groupée de 8 études observationnelles portant sur les soins de plaies chroniques en pratique quotidienne¹⁴.

Ces deux études étant de faible niveau méthodologique, elles n'ont pas été retenues.

Une revue de la collaboration Cochrane a été identifiée dans l'indication des ulcères veineux de jambe, concernant l'efficacité des matrices modulant l'activité des protéases.

La revue Westby et al. 2016¹⁵: il s'agit d'une revue Cochrane spécifique aux matrices modulant l'activité des protéases qui s'est appuyée sur une recherche documentaire réalisée en septembre 2016, incluant 12 études contrôlées (dont l'étude CHALLENGE). Les résultats ont été jugés incertains en raison des risques de biais et de l'imprécision des effets observés. Ainsi en termes de nombre de plaies cicatrisées à 12 semaines, la méta-analyse de 4 études portant sur 192 patients ne trouve pas de différence significative (RR 1,28 ; IC 95% : 0,95-1,71).

Ulcères du pied diabétique

¹¹ Avis URGOSTART, 20 mars 2012 [lien](#)

¹² Meaume S; Truchetet F et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Rep Reg* (2012) 20: 500–11.

¹³ Meaume S, Domp Martin A, Lazareth I, Sigal M, Truchetet F, Sauvadet A, Bohbot S. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2017; 26 (7): 368-379

¹⁴ Münter KC, Meaume S, Augustin M, Senet P, Kérihuel J.C. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *Journal of Wound Care* 2017; 26: WUWHS Suppl, S4–S15 .Erratum in: *J Wound Care*. 2017 Mar 2; 26(3):153

¹⁵ Westby MJ, Norman G, Dumville JC, Stubbs N, Cullum N. Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12.

L'étude EXPLORER¹⁶ (voir annexe I) est une étude contrôlée randomisée en double aveugle comparant les pansements URGOSTART INTERFACE aux pansements URGOTUL dans la prise en charge d'ulcères chroniques neuro-ischémiques du pied chez des patients diabétiques. Il s'agit d'une étude européenne réalisée dans 43 centres ayant une consultation multidisciplinaire. Deux cent quarante patients ont été inclus. La durée de suivi des patients était de 20 semaines après randomisation.

Les critères de sélection excluaient notamment les plaies avec signes cliniques d'infection (selon les critères d'infection IDSA¹⁷ / IWGDF¹⁸), les situations d'ischémie critique, les patients ayant bénéficié récemment d'une procédure de revascularisation, les patients ayant une pathologie jugée grave et les plaies de <1 cm². Le critère principal, évalué en intention de traiter, était le pourcentage de plaies complètement cicatrisées à 20 semaines.

La cicatrisation complète a été obtenue chez 34 patients (30%) du groupe contrôle et chez 60 patients (48%) du groupe traitement (0,18 différence, 95% CI 0,054 à 0,296).

	Groupe contrôle n=114 URGOTUL	Groupe traitement n=126 URGOSTART INTERFACE	p
pourcentage de plaies complètement cicatrisées à 20 semaines	30 %	48 %	0,002

L'étude EXPLORER a tenu compte des critères méthodologiques retenus par la HAS pour l'évaluation des pansements¹⁹, notamment en termes de randomisation, d'évaluation en double insu, de durée de suivi et de choix d'un critère de jugement principal rendant compte de la cicatrisation complète.

Cependant, l'étude EXPLORER porte sur une catégorie particulière de plaies du pied diabétique. La gravité de la neuropathie et son implication dans ces plaies n'étaient pas définies dans l'étude. Certains types d'ulcères du pied diabétique d'origine neuro-ischémique n'ont pas été inclus : les plaies avec signes cliniques d'infection, les plaies ischémiques avec ischémie critique, les plaies de <1cm² après détersion, les plaies du talon ainsi que les patients ayant eu une revascularisation récente ou une maladie sévère (définie comme « pouvant faire craindre une sortie de l'étude »). Au total 80% des plaies étaient au stade de bourgeonnement. Le nombre de patients par centre était faible (240 patients pour 43 centres, soit moins de 6 patients en moyenne par centre, sur 3 ans).

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique à URGOSTART BORDER n'a été fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les principaux événements indésirables observés au cours de l'étude EXPLORER étaient des cas d'infection locale (69 cas chez 57 patients, voir annexe I). De plus 7 patients sont décédés au cours de l'étude (sans lien avec les pansements), 3 amputations ont été réalisées et 35 patients ont été hospitalisés >24 h au cours de l'étude.

¹⁶ Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J. L., Alfayate-García, J. M., Martini, J., Petit, J. M., Rayman, G., et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Mar;6(3):186-196. Epub 2017 Dec 20

¹⁷ *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*

¹⁸ *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*

¹⁹ Guide méthodologique "Choix méthodologiques pour le développement cliniques des pansements". HAS, 2013 [lien](#)

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2012 et 2016 le fabricant a reçu 109 signalements d'événements indésirables, dont 93 concernant URGOSTART (■■■■ d'unités commercialisées), 7 URGOSTART INTERFACE (■■■■) et 9 URGOSTART BORDER (■■■■).

Ces événements comprenaient 13 cas d'allergie, 35 de dermatites de contact, 7 de douleur, 24 d'intolérance locale, 4 de macération, 4 d'érythème, 9 d'autres réactions cutanées, 1 d'évolution d'épithéliome basocellulaire (non lié au pansement), 4 d'évolution de l'état de santé vers l'infection, 1 d'agrandissement de la plaie et 7 de problèmes de qualité non graves (décrochage de masse).

Aucune étude spécifique à URGOSTART BORDER n'a été fournie.

Dans le traitement des ulcères de jambe, les données disponibles sont issues d'une revue de la collaboration Cochrane, portant sur l'efficacité des matrices modulant l'activité des protéases. Cette revue ne permet pas de conclure avec certitude. L'étude CHALLENGE déjà examinée par la Commission en 2012 (avis URGOSTART du 20/03/2012) avait pour objet de comparer les pansements URGOSTART à une version sans oligosaccharide NOSF de ce pansement (URGOTUL ABSORB). Cette étude avait rapporté une réduction de la surface relative des ulcères veineux de jambe à 8 semaines significativement plus importante dans le groupe traitement.

Dans le traitement des ulcères du pied diabétique, les données disponibles sont issues de l'étude EXPLORER réalisée avec les pansements URGOSTART INTERFACE, rapportant une différence statistiquement significative en termes de pourcentage de plaies cicatrisées après 20 semaines de traitement en faveur du pansement URGOSTART INTERFACE par rapport au pansement URGOTUL.

En l'absence de données cliniques spécifiques et considérant que les pansements de la gamme URGOSTART utilisent tous le même composant au contact de la plaie, la Commission accepte l'extrapolation des études cliniques réalisées avec les pansements URGOSTART et URGOSTART INTERFACE aux pansements URGOSTART BORDER.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des plaies chroniques, incluant les plaies du pied diabétique et l'ulcère veineux de jambe, 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).

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.

Dans la fiche de Bon Usage publiée par la HAS en 2011 a recommandé, pour les plaies chroniques dans leur ensemble (y compris les plaies du diabétique et les ulcères veineux) et en fonction de la phase de la cicatrisation les pansements suivants²⁰ :

Phase de cicatrisation	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Hydrocolloïdes
Détersion (traitement séquentiel)	Alginates, Hydrogels
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaseline
Epidermisation (traitement séquentiel)	Interfaces, Hydrocolloïdes

²⁰ Fiche de Bon Usage : « Les pansements, indications et utilisations recommandées. [lien](#)

Au vu des données, la Commission estime que les pansements URGOSTART BORDER ont un intérêt thérapeutique dans le traitement des :

- *ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ;*
- *ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt aux pansements URGOSTART BORDER dans le traitement des :

- **ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ;**
- **ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectés (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).**

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.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Ulcères de jambe

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%²¹.

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe dans la population générale repose principalement sur des données internationales. Les résultats issus des études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997²². 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 67 000 à 580 000 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

²¹ 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 Vénereol 2007;134(8):645-51.

²² Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Vénereol 2002;129(10-C2):1225-6.

environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, et plus de la moitié des plaies chroniques²³.

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 France²⁴.

Plaies du diabétique

La population diabétique a beaucoup augmenté ces dernières années en France : elle était estimée à 2 millions de personnes en 2003²⁵, 2,4 millions selon les résultats de l'enquête Entred 2007-2010²⁶ (population diabétique adulte en métropole) et 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète en 2015²⁷ selon les données de l'INVS.

Selon les 2 études Entred (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) successives, Entred 2001-2003²⁸ et Entred 2007-2010²⁹, un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé était rapporté par 9,9% des personnes diabétiques en 2007 en France (soit + 4 points, par rapport à ce qui était rapporté dans l'étude Entred 2001) et par 2,3% de leurs médecins (+ 1 point par rapport à l'étude Entred 2001). Par ailleurs, l'étude Entred 2001-2003 permettait d'estimer que, respectivement, 7% et 5% des patients diabétiques ont un risque de lésion du pied de grade 2 (neuropathie avec déformation du pied /hyperkératose ou artérite : absence de pouls, pontage ou claudication) et de grade 3 (antécédent de lésion ou amputation), formant une population à très haut risque d'amputation et qui nécessite des soins de pédicure-podologie répétés.

Si l'on extrapole ces données aux 3,3 millions de personnes diabétiques en France en 2015, il y aurait entre 75 900 (2,3% correspondant à l'estimation des médecins) et 330 000 (9,9% issus de l'enquête patients) personnes diabétiques ayant un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé en 2015.

Une enquête de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques³⁰ a recensé 35 900 hospitalisations relevant d'une prise en charge du pied diabétique en 2003 en France, ce qui correspondait à une augmentation moyenne de 8,8% par an entre 1997 et 2003. Vingt-mille-trois-cents (20 300) hospitalisations ont donné lieu à un geste chirurgical (dont une amputation dans 40,3% des cas, soit 8180 amputations). Dans les deux tiers des cas, les amputations étaient limitées au niveau des orteils et du pied. Ces amputations basses entraînent une gêne à la marche qui peut être correctement compensée par une adaptation des chaussures, selon la DREES.

En 2013, en France, parmi les 3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète, au moins 20 493 ont été hospitalisées pour une plaie du pied (soit 5 fois plus que dans la population non diabétique) et 7 749 pour une amputation d'un membre inférieur (7 fois plus)³¹.

En 2013, en France, d'après les données extraites du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram)³², les taux d'incidence des hospitalisations pour plaie

²³ B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

²⁴ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr>

²⁵ Rapport du Groupe National Technique de Définition des Objectifs, 2003

²⁶ Etude ENTRED 2007-2010 [lien](#)

²⁷ Prévalence et incidence du diabète, données épidémiologiques mises à jour le 13/11/2012 ; Institut de Veille Sanitaire, 2012. [lien](#)

²⁸ Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine : dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. Bull Epidemiol Hebd. 2005; 12-13:48-50

²⁹ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A et al, pour le Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidemiol Hebd. 2009;42-43:450-5

³⁰ DREES. Les lésions des pieds chez les patients diabétiques adultes. Quelle prise en charge à l'hôpital ? 2006. N°473

³¹ Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(34-35):619-25. [lien](#)

du pied et pour amputation d'un membre inférieur dans la population diabétique étaient de 668 / 100 000 et de 252 / 100 000 personnes diabétiques, respectivement (*taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population européenne de 2010 chez les personnes âgées de plus de 45 ans, France entière*).

Le suivi à 4 ans des personnes hospitalisées pour une plaie du pied en 2010 montrait que :

- 53% d'entre elles avaient été ré-hospitalisées au moins une fois pour une plaie du pied,
- 30% avaient été hospitalisées pour au moins une amputation d'un membre inférieur,
- 37% étaient décédées.

Chez les personnes diabétiques amputées d'un membre inférieur, le niveau d'amputation concernait l'orteil (52% des cas), le pied (19%), la jambe (17%) et la cuisse (12%). Vingt pourcent (20%) étaient ré-amputées au moins une fois au cours de l'année. Le taux de ré-hospitalisation dans l'année pour plaie du pied était de 30%.

Entre 2010 et 2013, le taux d'incidence des amputations d'un membre inférieur est resté stable. En revanche, celui des hospitalisations pour plaie du pied est passé de 558 / 100 000 à 668 / 100 000 personnes diabétiques, soit une augmentation de 20%.

04.2.3. IMPACT

La prise en charge des ulcères de jambe et des plaies du pied diabétique présentent un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et de la fréquence de ces pathologies.

Les pansements URGOSTART BORDER répondent à un besoin déjà couvert par l'ensemble des pansements indiqués pour la prise en charge des plaies chroniques en phase de bourgeonnement.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la prévalence et du caractère de gravité des ulcères de jambe et des ulcères du pied diabétique, les pansements URGOSTART BORDER ont un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

- **le Service Rendu des pansements URGOSTART BORDER dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale ;**
- **le Service Attendu des pansements URGOSTART BORDER dans le traitement des ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA / IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

La Commission recommande une inscription sous nom de marque dans les indications listées ci-dessus.

³² Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Hartemann-Heurtier A. Les hospitalisations pour complications podologiques chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(34-35):638-44. [lien](#)

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

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

Sans objet.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU / RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les pansements hydrocellulaires URGOTUL BORDER sont composés de la même compresse et de la même trame que les pansements URGOSTART BORDER, à l'exception de l'oligosaccharide «NOSF». URGOTUL BORDER est par conséquent le comparateur choisi par la Commission.

Compareur : pansements URGOTUL BORDER.

06.2. NIVEAU D'ASA / ASR

Ulcère de jambe veineux

Dans l'avis de la commission relatif à URGOSTART du 20/03/2012, l'analyse de l'étude CHALLENGE, comparant URGOSTART à sa version sans oligosaccharide « NOSF » (URGOTUL ABSORB) avait rapporté une supériorité d'URGOSTART par rapport à URGOTUL ABSORB en termes de réduction relative de la surface de la plaie à 8 semaines, dans les ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement.

Ulcère du pied diabétique

L'analyse de l'étude EXPLORER rapporte une supériorité en termes de pourcentage de plaies cicatrisées à 20 semaines des pansements URGOSTART INTERFACE par rapport aux pansements URGOTUL (version sans oligosaccharide « NOSF »), dans les ulcères du pied diabétique neuro-ischémiques non infectés (ischémie non critique), en phase de bourgeonnement.

Par rapport aux pansements URGOTUL BORDER, la Commission s'est prononcée pour :

- **une Amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) dans le traitement des ulcères de jambe veineux ou mixtes à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel) ;**
- **une Amélioration du Service Attendu modérée (ASA III) dans le traitement des ulcères du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).**

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

A titre informatif :

- environ 115 000 patients souffrant d'ulcères veineux ou mixte seraient pris en charge à domicile tous les ans en France ;
- le nombre de patients diabétiques ayant un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé en 2015 a été estimé entre 75 900 et 330 000 personnes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible correspondant aux libellés des indications retenues par la Commission et plus particulièrement d'estimer :

- la proportion de patients dont l'ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse est en phase de bourgeonnement ;
- la proportion de patients dont la plaie du pied diabétique est d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infectée et en phase de bourgeonnement.

Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles (cf chapitre 4.2.2), la population cible des pansements URGOSTART BORDER ne peut être estimée précisément.

Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles, la population cible des pansements URGOSTART BORDER ne peut être estimée avec précision.

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude Explorer Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J. L., Alfayate-García, J. M., Martini, J., Petit, J. M., Rayman, G., et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018 Mar;6(3):186-196. Epub 2017 Dec 20.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	2013 à 2016
Objectif de l'étude	Comparer l'effet des pansements URGOSTART INTERFACE et URGOTUL dans les ulcères du pied neuro-ischémique chez des patients diabétiques
METHODE	
Critères de sélection	Patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire, ayant un diabète (type 1 ou 2) et un ulcère du pied diabétique (UPD) neuro-ischémique non infecté, de Grade I-C ou II-C selon la Classification de l'Université du Texas et répondant notamment aux critères suivants : ○ contrôle glycémique confirmé par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 10\%$, dosé au cours des trois mois précédents ; ○ neuropathie confirmée par la perte de la sensibilité cutanée (test au monofilament de Semmes-Weinstein 5.07/10g) ; ○ maladie artérielle périphérique, sans ischémie critique du membre, confirmée par une évaluation de l'état vasculaire du pied à l'étude. L'indice de pression systolique à la cheville (IPSC) $\leq 0,9$ et la Pression Artérielle Systolique à l'Orteil (PASO) ≥ 50 mmHg ou la Pression Artérielle Systolique à la Cheville (PASC) ≥ 70 mmHg (si la PASO ne pouvait être mesurée en cas d'amputation d'orteil) ; ○ localisation de la plaie au niveau de l'orteil, sur la partie latérale, dorsale ou plantaire du pied ; ○ surface de plaie comprise entre 1 et 30 cm² après détersion ; ○ ancienneté de la plaie comprise entre 1 et 24 mois à l'inclusion, sans aucune infection clinique locale de toute plaie du membre inférieur.
Cadre et lieu de l'étude	Patients ambulatoires ou hospitalisés, 43 centres de soins spécialisés dans la prise en charge du pied diabétique (structures hospitalières), Europe
Produits étudiés	Pansements URGOSTART INTERFACE (URGO 310 3113 avec NOSF) vs. URGOTUL (pansement identique sans NOSF)
Critère de jugement principal	Pourcentage de plaies cicatrisées au terme de 20 semaines de traitement. La fermeture complète de la plaie étant définie comme une régression de 100 % de la surface, associée à une réépidermisation complète de l'UPD ciblé et à une absence d'exsudat. L'épidermisation complète de la plaie devait être confirmée deux semaines plus tard par le médecin investigateur.
Critères de jugement secondaires	○ Délai d'atteinte d'une cicatrisation complète de la plaie (S20 au plus tard). ○ Evolution de la surface de la plaie en valeur absolue et en valeur relative entre l'évaluation initiale et la fin du traitement ou l'arrêt prématuré. ○ Progression linéaire de l'onde de réépidermisation vers le centre de la plaie, évaluée par le relevé planimétrique de la surface de la plaie calculée selon la formule de Gilman's. ○ Vitesse de cicatrisation de la plaie, à chaque évaluation clinique. ○ Pourcentage de patients dont la plaie présente à la Semaine 4, une régression de surface d'au moins 40 % et d'au moins 50 % par rapport à la surface initiale. ○ Patients qui développent une infection clinique localisée au niveau de la plaie cible (entre l'évaluation initiale et la fin du traitement ou l'arrêt prématuré).

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	○ Patients qui subissent une amputation mineure et/ou majeure ○ Survenue d'autres événements indésirables. ○ Evaluation de la santé, évaluée par le Questionnaire européen sur la santé EuroQol-5D-5LTM																																																
Taille de l'échantillon	Hypothèse d'un taux de fermeture de 18 points plus élevé dans le groupe traitement (43% vs. 25% dans le groupe contrôle). Pour détecter une telle différence avec une puissance de 80% et un risque alpha fixé à 5% (situation bilatérale), 108 patients doivent être inclus par groupe, au minimum, soit 216 patients au total. En supposant un taux de sortie d'étude de 10%, la taille de l'échantillon nécessaire calculé est de 238 patients.																																																
Méthode de randomisation	Liste de randomisation générée par ordinateur (par bloc de deux). Randomisation réalisée par centre + par surface de plaie (1-5 cm² et 5-30 cm²).																																																
Méthode d'analyse des résultats	Analyste en intention de traiter (ITT), incluant tous les patients randomisés. Analyse complémentaire Per Protocole (PP), incluant tous les patients ITT ne présentant aucune déviation majeure des critères de sélection et traités avec le pansement alloué pendant au moins quatre semaines (utilisée pour analyse de sensibilité).																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	Au total, 289 patients ont été recrutés dont 49 exclus (inéligibles) et 240 randomisés et analysés en ITT : - 114 patients dans le bras pansement URGOTUL (contrôle), dont 107 ambulatoires - 126 patients dans le bras pansement URGOSTART INTERFACE (traitement), dont 117 ambulatoires																																																
Durée du suivi	Suivi initial de 2 semaines (« run-in ») et 20 semaines après randomisation : 95 patients dans le groupe contrôle et 108 dans le groupe traitement ont été évalués à 20 semaines. La durée médiane de la période de traitement était de 135 jours (IQR 56-141) pour le groupe contrôle et de 115 jours (IQR 56-141) pour le groupe traitement.																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th colspan="3">Caractéristiques des patients à l'inclusion</th></tr><tr><th></th><th>Groupe contrôle (n=114) URGOTUL</th><th>Groupe traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE</th></tr><tr><td>Patient ambulatoire</td><td>107</td><td>117</td></tr><tr><td>Patient hospitalisé</td><td>7</td><td>9</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>93</td><td>108</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>21</td><td>18</td></tr><tr><td>Âge moyen</td><td>64,9 ± 10,7</td><td>64,2 ± 11,2</td></tr><tr><td>IMC moyen (kg/m²)</td><td>29,8 ± 5,9</td><td>30,4 ± 5,7</td></tr><tr><td>IMC > 30 kg/m²</td><td>48</td><td>59</td></tr><tr><td>Diabète type 1</td><td>8</td><td>12</td></tr><tr><td>Diabète type 2</td><td>104</td><td>114</td></tr><tr><td>HbA1c</td><td>7,3 ± 1,3 %</td><td>7,4 ± 1,3</td></tr><tr><td>Insulinothérapie</td><td>69</td><td>92</td></tr><tr><td>Rétinopathie</td><td>51</td><td>72</td></tr><tr><td>Néphropathie</td><td>48</td><td>50</td></tr><tr><td>Amputations</td><td>63</td><td>84</td></tr></table> Le score de qualité de vie EuroQol-5D-5L moyen à l'inclusion (déviation standard) était de 0,63 (0,30) dans le groupe contrôle et de 0,58 (0,31) dans le groupe traitement (p=0,184).	Caractéristiques des patients à l'inclusion				Groupe contrôle (n=114) URGOTUL	Groupe traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE	Patient ambulatoire	107	117	Patient hospitalisé	7	9	Hommes	93	108	Femmes	21	18	Âge moyen	64,9 ± 10,7	64,2 ± 11,2	IMC moyen (kg/m²)	29,8 ± 5,9	30,4 ± 5,7	IMC > 30 kg/m²	48	59	Diabète type 1	8	12	Diabète type 2	104	114	HbA1c	7,3 ± 1,3 %	7,4 ± 1,3	Insulinothérapie	69	92	Rétinopathie	51	72	Néphropathie	48	50	Amputations	63	84
Caractéristiques des patients à l'inclusion																																																	
	Groupe contrôle (n=114) URGOTUL	Groupe traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE																																															
Patient ambulatoire	107	117																																															
Patient hospitalisé	7	9																																															
Hommes	93	108																																															
Femmes	21	18																																															
Âge moyen	64,9 ± 10,7	64,2 ± 11,2																																															
IMC moyen (kg/m²)	29,8 ± 5,9	30,4 ± 5,7																																															
IMC > 30 kg/m²	48	59																																															
Diabète type 1	8	12																																															
Diabète type 2	104	114																																															
HbA1c	7,3 ± 1,3 %	7,4 ± 1,3																																															
Insulinothérapie	69	92																																															
Rétinopathie	51	72																																															
Néphropathie	48	50																																															
Amputations	63	84																																															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La cicatrisation complète de la plaie traitée a été atteinte pour 34 / 114 patients (30%) du groupe contrôle et pour 60 / 126 patients (48%) du groupe traitement, soit un odds ratio ajusté de 2,6 (IC 95% 1,43 - 4,73, p=0,002).																																																

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- Délai moyen de fermeture de la plaie (Kaplan-Meier) : 180 jours (IC à 95%, 163-198) dans le groupe contrôle et de 120 jours (IC à 95%, 110-129) dans le groupe traitement ; - Vitesse de cicatrisation selon paramètre de Gilman (déviati on standard) : 0,3 mm/semaine (1,1) dans le groupe contrôle et 0,5 mm/semaine (0,8) dans le groupe traitement ; - Réductions moyennes absolues et relatives de la surface de la plaie à 20 semaines (déviati on standard) : 2,3 cm² (5,5 cm²) et 42% (115) dans le groupe contrôle / 3,2cm² (5,2 cm²) et 72% (47) dans le groupe traitement ; - La qualité de vie était jugée similaire dans les deux groupes.																				
Effets indésirables	<table><tr><th></th><th>Contrôle (n=114) URGOTUL</th><th>Traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE</th></tr><tr><td>Décès</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>N total de patients avec EI</td><td>47 (41,2%)</td><td>40 (36,3%)</td></tr><tr><td>N total EI</td><td>66</td><td>64</td></tr><tr><td>N patients avec infection locale</td><td>32 (28,1%)</td><td>25 (19,8%)</td></tr><tr><td>N infections locales</td><td>36</td><td>33</td></tr></table> Le nombre d'évènements indésirables (EI) est comparable dans les groupes contrôle et traitement.				Contrôle (n=114) URGOTUL	Traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE	Décès	4	3	N total de patients avec EI	47 (41,2%)	40 (36,3%)	N total EI	66	64	N patients avec infection locale	32 (28,1%)	25 (19,8%)	N infections locales	36	33
	Contrôle (n=114) URGOTUL	Traitement (n=126) URGOSTART INTERFACE																			
Décès	4	3																			
N total de patients avec EI	47 (41,2%)	40 (36,3%)																			
N total EI	66	64																			
N patients avec infection locale	32 (28,1%)	25 (19,8%)																			
N infections locales	36	33																			