

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

19 janvier 2021

Faisant suite à l’examen du 01/12/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 15/12/2020.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire examinée le 05/01/2021. La CNEDiMTS a adopté l’avis le 19/01/2021.

CONCLUSIONS**EXUFIBER, Pansement en fibres à haut pouvoir d’absorption**

Demandeur : MÖLNLYCKE HEALTH CARE SAS (France)

Fabricant : MÖLNLYCKE HEALTH CARE SAS (Suède)

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

Indication retenue :	Plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	AQUACEL EXTRA
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> : Guide méthodologique : « Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements » (HAS, 2013). <u>Données spécifiques</u> : – Données techniques : comparaison des capacités d'absorption des pansements EXUFIBER, AQUACEL EXTRA et URGOCLEAN selon la norme EN 13726.1 ; – Données cliniques : étude Chexu 03 multicentrique, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert avec évaluation en insu du critère de jugement principal. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité d'EXUFIBER compresse par rapport à AQUACEL EXTRA compresse en termes de réduction relative de la surface des plaies par rapport à l'inclusion, jusqu'à 6 semaines de traitement, dans la prise en charge des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse modérément ou fortement exsudatifs. Au total, 248 patients ont été randomisés.
Éléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel Application : Nettoyer la plaie avec une solution saline ou de l'eau, conformément au protocole de soins en vigueur, et sécher soigneusement la peau périlésionnelle. Appliquer le pansement EXUFIBER sur la plaie sans l'humidifier au préalable, après avoir choisi la taille appropriée, et fixer à l'aide d'un système de fixation approprié (pansement secondaire ou bandage). Renouvellement et retrait du pansement : EXUFIBER peut rester en place jusqu'à 7 jours, en fonction de l'état de la plaie et de la pratique clinique. Le pansement doit être changé lorsqu'il est complètement saturé, aux premiers signes de fuites ou conformément aux pratiques cliniques.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue. A titre informatif, en 2019, la population rejointe des pansements EXUFIBER est comprise entre environ 53 000 et 250 000 patients.

Avis 2 définitif

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

Dimensions nominales (cm)	Nombre / boîte	Références
5x5	10	709900
4,5x10	10	709905
5x10	5	709926
5x10	10	709920
5x10	16	709912
10x10	5	709927
10x10	10	709921
10x10	16	709913
12x13	5	709928
12x13	10	709922
12x13	16	709914
10x20	5	709929
10x20	10	709923
10x20	16	709915
15x15	10	709903
20x20	5	709933
20x20	10	709916
20x30	5	709932
20x30	10	709917
2x45	5	709909
2,5x40	5	709930
2,5x40	10	709924
2,5x40	16	709918
5x40	5	709931
5x40	10	709925
5x40	16	709919

01.2. CONDITIONNEMENT

Les pansements EXUFIBER sont conditionnés en sachets unitaires stériles.

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Plaies aiguës et chroniques très exsudatives sans distinction de phase ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est le pansement AQUACEL EXTRA.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription d'EXUFIBER sur la LPPR.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

EXUFIBER est un pansement stérile non tissé comprenant des fibres d'alcool polyvinylique (PVA), polymère hydrosoluble, à haut pouvoir d'absorption. Il est composé de la technologie Hydrolock qui consiste à l'enchevêtrement étroit de fibres de PVA dans toutes les directions et liées mécaniquement les unes aux autres.

EXUFIBER se présente sous forme de mèche et de compresse. Il peut être posé sous une compression et découpé.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Le pansement EXUFIBER assure le recouvrement de plaies et l'absorption des exsudats.

03.4. ACTES ASSOCIÉS

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP¹ – version du 29/08/2020) dans le titre XVI « Soins infirmiers », chapitre « Soins de pratique courante ».

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
Article 2 - Pansements courants		
– Autre pansement	2	AMI ² ou AMX ³ ou SFI ⁴
Article 3 - Pansements lourds et complexes		
– Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansements de brûlure suite à radiothérapie, sur une surface supérieure à 2% de la surface corporelle	4	AMI ou AMX
– Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansement d'amputation nécessitant détersion, épilavage et régularisation	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansement de fistule digestive	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses	4	AMI ou AMX ou SFI

¹ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), version du 29 août 2020 (<http://www.ameli.fr/>) [lien] [consulté le 12 octobre 2020]

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 AMX : Acte pratiqué par l'infirmier ou l'infirmière, applicable aux soins réalisés à domicile pour les patients dépendants en sus des séances ou des forfaits.

⁴ SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme.

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
– Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles ou les tendons	4	AMI ou AMX ou SFI
– Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé	4	AMI ou AMX ou SFI

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Guide méthodologique : « Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements », Haute Autorité de Santé, 2013⁵

Dans le guide méthodologique pour le développement clinique des pansements pour le traitement des plaies chroniques publié en 2013, la Commission a demandé qu'en vue d'une inscription d'un pansement en nom de marque soient fournies des études cliniques menées selon les principales recommandations suivantes :

- Type d'étude : étude contrôlée randomisée et respect de l'aveugle (évaluation en aveugle du critère de jugement) ;
- Population de patients : inclusion de patients représentatifs, privilégier une seule étiologie de plaie ;
- Critère de jugement principal : cicatrisation complète de la plaie ;
- Comparateur : pansement de référence dans la pathologie et la phase de cicatrisation ;
- Soins standard : décrits et respectant les recommandations validées en vigueur ;
- Analyse des critères de jugement : démonstration du bénéfice d'un pansement en termes d'amélioration des soins possible si le critère de l'amélioration des soins est analysé en supériorité et la cicatrisation complète de la plaie avec une analyse de non-infériorité ;
- Autres : description des traitements associés.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les données spécifiques fournies par le demandeur sont :

- une comparaison technique concernant les capacités d'absorption d'EXUFIBER par rapport à AQUACEL EXTRA et URGOCLEAN ;
- une étude clinique spécifique non publiée Chexu 03 (protocole et rapport clinique final).

⁵ Guide méthodologique : choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements. HAS, 2013. [\[lien\]](#)

Comparaison technique concernant les capacités d'absorption d'EXUFIBER à AQUACEL EXTRA et URGOCLEAN

La demande est étayée par un test d'absorption spécifique réalisé par Surgical Material Testing Laboratory (STML) selon la norme EN 13726.1. Les pansements suivants ont été testés :

- EXUFIBER 10 cm x 10 cm (référence 709901, lot 686902)⁶ ;
- AQUACEL EXTRA 10 cm x 10 cm (référence 420672, lot 8E03002)⁷ ;
- URGOCLEAN 6 cm x 6 cm (référence 506448, lot 61612)⁸.

Les résultats en termes de capacités d'absorption en g/100 cm² sont les suivants :

Capacités d'absorption	EXUFIBER n=25	AQUACEL EXTRA n=25	URGOCLEAN n=15
Test TM-101, STML ⁹ (g/100 cm ²)	19,92 ± 0,7	21,51 ± 0,6	15,73 ± 0,324

n= nombre de pansements testés

Etude clinique « Chexu 03 » non publiée (NCT02921750) : protocole¹⁰ et rapport d'étude clinique final¹¹ fournis (résumé tabulé en Annexe)

Méthode :

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée (1 :1), multicentrique (31 centres européens), de non-infériorité, réalisée en ouvert avec évaluation en insu du critère de jugement principal. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité d'EXUFIBER compresses par rapport à AQUACEL EXTRA compresses en termes d'efficacité dans la prise en charge des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse modérément ou fortement exsudatifs durant une période de 6 semaines (S6).

Le critère de jugement principal était la réduction relative de la surface des plaies par rapport à l'inclusion, jusqu'à 6 semaines de traitement. Ce critère de jugement a été évalué sur la population en *per protocole* (PP) et sur la population en *intention de traiter* (ITT).

Une marge de non-infériorité de 12% a été définie comme acceptable par le comité scientifique de l'étude, fondée sur l'étude Meaume *et al.* 2012¹² et sur l'étude EARTH^{Erreur ! Signet non défini.}.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires fixé *a priori* prévoyait un total de 212 patients avec 106 patients par groupe, en appliquant un seuil de non-infériorité de 12%, une valeur de l'écart-type de 35%, avec une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 5%.

Les critères de jugement secondaires ont été analysés sur la population en ITT et sont décrits en annexe. Un objectif ancillaire prévoyait d'évaluer la cicatrisation complète de la plaie à 24 semaines après l'inclusion pour un sous-groupe d'au moins 50 patients.

⁶ STML - Test Report. Wound Dressing Report. Report No: 18/5813/1. Report Date: 4th December 2018.

⁷ STML - Test Report. Wound Dressing Report. Report No: 18/5813/2. Report Date: 4th December 2018.

⁸ Surgical Material Testing Laboratory (STML) – Test Report. Wound Dressing Testing – Free Swell Absorbency. Report No 14/4592/1. Report Date : 9th July 2014.

⁹ STML - *Determination of the Absorbive Capacity of Alginate Dressings - BP 1993 Addendum 1995 : Free Swell Absorptive Capacity - BS EN 13726-1 3.2. [TM-101].*

¹⁰ Chexu03 Core CIP (Clinical Investigation Plan) Central Amendment 4 ; Document ID : PD-538780 Rev :00 ; Final Version ; CIP Approval date : 2016-04-19 ; Amendment Approval date : 2017-12-28

¹¹ Chexu03 CIR (Clinical Investigation Report) ; Document ID : PD-581107 Rev :00 ; Final Version ; Approval date : 2020-05-20

¹² Meaume, S., Truchetet, F., Cambazard, 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 Repair Regen* 2012; 20: 4, 500–511.

Résultats :

Entre octobre 2016 et novembre 2019 :

- **au total, 248 patients ont été randomisés** : 124 dans le groupe EXUFIBER et 124 dans le groupe AQUACEL EXTRA ;
- **la population « dite en intention de traiter (ITT) » regroupait 245 patients** dont 122 dans le groupe EXUFIBER et 123 dans le groupe AQUACEL EXTRA ;
- **la population « dite en per protocole (PP) » regroupait 207 patients** dont 100 dans le groupe EXUFIBER et 107 dans le groupe AQUACEL EXTRA.

Raisons d'exclusions des patients	EXUFIBER	AQUACEL EXTRA
Patients exclus de la population dite en ITT	n=2	n=1
▪ Arrêt prématuré de l'étude (après la visite d'inclusion)	1	1
▪ Critères de sélection non respectés et EIG (n=1)	1	
Patients exclus de la population dite en PP	n=22	n=16
▪ Critères de sélection non respectés	2	2
▪ Erreur d'attribution du pansement alloué par tirage au sort	1	1
▪ Variables primaires manquantes	7	5
▪ Non observance	5	1
▪ Arrêt prématuré de l'étude	7	7

Caractéristiques des patients

Les ulcères de jambes sélectionnés avaient :

- une ancienneté moyenne de 11,6 mois (médiane de 6,5 mois) ;
- une surface moyenne de 17,25 cm² (médiane de 9,6 cm²) ;
- étaient récidivants dans 46,5% des cas ;
- étaient traités par compression dans 71% des cas.

Parmi les 248 patients randomisés, 90,3% avait au moins une comorbidité associée (diabète, hypertension artérielle, pathologie cardiaque ou thrombose veineuse profonde).

Critère de jugement principal : Réduction relative de la surface de la plaie après 6 semaines de traitement (S6 – S0)

Résultats	EXUFIBER (E)	AQUACEL EXTRA (A)	Différence E – A [IC _{95%}]
Population en PP	n=93	n=98	
Moyenne ± ET (%)	-37,5 ± 56,1	-8,06 ± 177,85	-29,4 [-63,5 ; 3,2]
Population en ITT*	n=111	n=110	
Moyenne ± ET (%)	-38,2 ± 54,1	-14,3 ± 169,0	-23,8 [-53,5 ; 5,3]

n= nombre de patients analysés. *Population en ITT avec application de la méthode LOCF

Les résultats des critères de jugements secondaires exploratoires sont rapportés en Annexe.

Cette étude porte uniquement sur des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse (plaies chroniques) modérément ou fortement exsudatives majoritairement en phase de détersion et de bourgeonnement.

Les deux analyses menées sur la population en PP et en ITT concluent à la non-infériorité d'EXUFIBER compresse par rapport à AQUACEL EXTRA compresse en termes de réduction relative de la surface de la plaie à 6 semaines car la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de la différence ne dépasse pas le seuil de 12 %.

Cependant, les limites de cette étude induisent une incertitude dans la conclusion de la non-infériorité des auteurs sur le critère de jugement principal car les populations analysées en PP et ITT sont biaisées :

- ***l'effectif de patients analysés en PP est inférieur à celui prévu au protocole ;***

- les effectifs de patients analysés en PP et ITT sont inférieurs à ceux prévus initialement et **les raisons d'exclusion des patients non analysés ne sont pas renseignées** (pour 16 patients en PP et 21 en ITT) ;
- **le nombre total de patients exclus est supérieur à 20% dans chaque bras et inégal** entre les deux bras concernant l'observance ;
- **les définitions de ces deux populations dans le protocole ne correspondent pas** aux définitions standardisées des populations analysées en PP et ITT ;
- **les déviations au protocole n'ont pas été prédéfinies** dans le protocole d'étude.

Par ailleurs, **l'évaluation de la cicatrisation complète de la plaie est exploratoire**, car réalisée sur un sous-groupe de faible effectif sans calcul du nombre de sujets nécessaires à priori, alors qu'il s'agit du critère de jugement principal recommandé depuis 2013 par la HAS dans le guide méthodologique « Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements ».

En outre, **aucun bénéfice en contre partie de la perte d'efficacité consentie liée au schéma de l'étude en non-infériorité retenu par les investigateurs, n'a été démontré.**

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude clinique « Chexu 03 »

La totalité des EI est rapportée dans l'Annexe.

A noter que les EI non pas été revus par un comité indépendant.

- **Nombre d'EI et patients ayant présenté au moins un EI**

	Exufiber N=124		Aquacel Extra N=124	
	n EI	n patients (%)	n EI	n patients (%)
EI	24	23 (18,5%)	30	27 (21,8%)
EIG	5	5 (4,0%)	8	8 (6,5%)
EI lié au dispositif	4	4 (3,2%)	2	2 (1,6%)

EI : événements indésirables, EIG : événements indésirables graves

n EI = nombre d'EI, n patients = nombre de patients ayant eu au moins 1 EI

- **Nature des EI liés au dispositif**

Groupe EXUFIBER (n=4) :

- Irritation de la peau péri-lésionnelle et phlyctène sur la plaie (n=1)
- Rougeur et irritation de la peau péri-lésionnelle autour de l'ulcère (n=1)
- Piqure ou brûlure sous le pansement (n=1)
- Douleur et démangeaison sous le pansement (n=1)

Groupe AQUACEL EXTRA (n=2) :

- Irritation sévère autour de la plaie (n=1)
- Intolérance au pansement (brûlure et rougeur) (n=1)

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 5 événements de matériovigilance entre janvier 2015 et décembre 2019 dans le monde.

Les 5 événements rapportés sont les suivants :

- 1 concernant un résidu laissé dans la plaie ;
- 1 concernant une difficulté pour placer la mèche dans la plaie cavitaire ;
- 3 concernant la mèche qui s'est cassée/désintégrée lorsqu'elle a été retirée de la cavité.

Au total,

Une comparaison technique des capacités d'absorption des pansements EXUFIBER, AQUACEL EXTRA et URGOCLEAN testées selon la norme EN 13726.1 spécifiée dans la ligne générique des pansements en fibres à haut pouvoir d'absorption, rapporte des capacités d'absorption proches entre les trois produits.

L'étude clinique contrôlée randomisée Chexu 03 évaluant la non-infériorité d'EXUFIBER compresse par rapport à AQUACEL EXTRA compresse en termes de réduction relative de la surface de la plaie à 6 semaines ne répond pas aux exigences de la Commission formulées depuis 2013 dans son guide méthodologique « Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements ». En effet, l'évaluation de la cicatrisation complète de la plaie n'est pas le critère de jugement principal. De plus, les limites méthodologiques entraînent une incertitude dans la conclusion de non-infériorité et aucun bénéfice en contre partie de la perte d'efficacité consentie n'est démontré.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement des plaies aiguës et chroniques est différent selon leur étiologie (contention pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique).

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.

La fiche de Bon Usage publiée par la HAS en 2011¹³ a recommandé pour les plaies aiguës et chroniques dans leur ensemble et en fonction de la phase de la cicatrisation, les pansements suivants :

Phases de cicatrisation	Pansements recommandés	
	Plaies chroniques	Plaies aiguës
Traitement non séquentiel	- Hydrocolloïdes	- Hydrocellulaires - Fibres de CMC
Détersion (traitement séquentiel)	- Alginates - Hydrogels	Aucun
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	- Interfaces, - Hydrocellulaires, - Vaseline	- Vaseline
Epidermisation (traitement séquentiel)	- Interfaces, - Hydrocolloïdes	- Interfaces

Les pansements en fibres de CMC ont été recommandés dans la prise en charge de plaies aiguës en traitement non séquentiel au même titre que les pansements hydrocellulaires et dans la prise en charge des plaies chroniques en traitement non séquentiel au même titre que les pansements hydrocolloïdes.

Au vu de la capacité d'absorption du pansement EXUFIBER (testée selon la norme EN 13726.1 spécifiée dans la ligne générique des pansements en fibres à haut pouvoir

¹³ Fiche de Bon Usage : « Les pansements, indications et utilisations recommandées [\[lien\]](#)

d'absorption) comparable à celle des pansements AQUACEL EXTRA et URGOCLEAN et malgré les limites méthodologiques de l'étude Chexu 03, la Commission estime que le pansement EXUFIBER a un intérêt dans la prise en charge des plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données techniques disponibles et malgré les limites de l'étude clinique analysée, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif EXUFIBER dans le traitement des plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Le caractère de gravité des plaies est lié à leurs caractéristiques (surface, profondeur, durée d'évolution), aux risques d'évolution défavorable (risque infectieux, risque cicatriciel) et aux pathologies ou facteurs associés (diabète, ischémie, immobilisation...).

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

Dans la majorité des cas, les plaies ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les plaies infectées peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La chronicité des plaies et leur caractère malodorant sont associés à une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les plaies chroniques sont représentées par les escarres, les ulcères et les plaies du diabétique.

Des données épidémiologiques ont été identifiées pour les pathologies suivantes :

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 %¹⁴.

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

¹⁴ Caron-Mazet J et al. Enquête de prévalence et des pratiques de prise en charge des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques du Haut-Rhin. Ann Dermatol Venerol 2007;134(8):645-51.

Dans son rapport de 2014¹⁵, l'Assurance Maladie rapporte une prévalence des ulcères de jambe dans la population générale comprise entre 0,10 et 0,80 %, ce qui, extrapolé à la population française actuelle en 2020, représenterait de 67 000 à 536 000 personnes¹⁶.

Des données préliminaires d'une étude française de prévalence en ville ont montré que les ulcères des membres inférieurs constituaient le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26 % de l'ensemble des plaies prises en charge, soit plus de la moitié des plaies chroniques¹⁷.

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 étaient pris en charge à domicile tous les ans en France¹⁸.

Ulcère du pied diabétique

En France, en 2016, plus de 3,3 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète¹⁹, soit environ 5 % de la population totale. Parmi ces patients, 26 700 ont été hospitalisés pour une plaie du pied et plus de 8 400 pour une amputation d'un membre inférieur.

Une analyse du taux d'incidence pour les hospitalisations pour les plaies du pied montre augmentation permanente depuis 2010, avec un taux supérieur à 800 / 100 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement.

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'année²⁰. Entre 2010 et 2016, le taux d'incidence des amputations d'un membre inférieur est resté stable.

Selon les 2 études Entred (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) successives, Entred 2001-2003²¹ et Entred 2007-2010²², 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 2016, il y aurait entre 75 900 et 330 000 patients diabétiques ayant un mal perforant plantaire actif ou cicatrisé en 2016.

¹⁵ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014, Rapport au Ministère chargé de la Sécurité Sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004), 11 juillet 2013. [\[lien\]](#)

¹⁶ Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. INSEE [\[lien\]](#)

¹⁷ Vallois B, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

¹⁸ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. [\[lien\]](#)

¹⁹ Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 8 p. [\[lien\]](#)

²⁰ 3 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. [\[lien\]](#)

²¹ 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.

²² 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 [\[lien\]](#)

Escarres

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

A titre informatif :

- A domicile : Les données les plus récentes de l'assurance maladie recensent 130 000 patients souffrant d'escarres, en 2014. La plupart sont des patients très âgés : l'âge moyen est de 78 ans, 60 % ont plus de 80 ans et 80 % plus de 70 ans. Ce sont majoritairement des femmes (59,6 %) et un quart des patients ont été hospitalisés dans le mois précédant le début de la prise en charge. Par ailleurs, 21 % sont décédés dans les deux mois qui ont suivi la dernière délivrance de pansements. Sur la base des données de remboursement, le taux de récurrence des escarres serait de 28 %²³.

La dernière enquête épidémiologique sur le sujet, parue en 2009, avait pour objectif de décrire l'évolution de la prévalence des escarres chez des patients suivis à domicile entre 2003 et 2006²⁴. Au cours de ces trois années, il était noté une augmentation de la prévalence des escarres à domicile passant de 3,2 % IC_{95%} [3,2 % ; 3,4 %] à 4,3% IC_{95%} [3,9 % ; 4,7 %]. Les patients étaient suivis à domicile pour une paralysie (17 %), un diabète (13,4 %), une maladie d'Alzheimer (10,3 %), un accident vasculaire cérébral (6,7 %), une insuffisance cardiaque (6,5 %), un cancer (5,8%), une artérite (5,3 %) ou une maladie de Parkinson (4,3 %). Ces caractéristiques étaient constantes entre 2003 et 2006 hormis pour la maladie d'Alzheimer (6,8 % en 2003). Les escarres étaient localisées aux talons (55,2 %), au sacrum (51,7 %), à la cheville (16,3 %) et à la hanche (13 %), sans variation entre 2003 et 2006. Néanmoins, les stades étaient plus évolués en 2006 avec 8 % de rougeurs, 17,3 % de désépidermisation/phlyctène, 37,7 % de nécrose et 36,9 % d'ulcération fibrineuse.

- A l'hôpital, une étude épidémiologique française réalisée en 2014 et publiée en 2017 dans les services hospitaliers publics et privés, a mis en évidence une prévalence des escarres tous services confondus de 8,1 % IC_{95%} [7,7 % ; 8,5 %]²⁵. La prévalence variait de façon significative selon la typologie des services. Les patients avec escarres étaient plus âgés de 8,5 ans que l'ensemble des patients hospitalisés (79,9 ans ± 12,4 vs 71,4 ans ± 12,9). Les quatre facteurs les plus fréquemment retrouvés étaient l'incontinence mixte, la dénutrition, une réduction de la mobilité et un diabète. Les localisations les plus fréquentes étaient les talons et le sacrum. En termes de répartition d'escarres par stade de gravité, 26,4 % de la population étudiée avait une escarre au stade de rougeur, 21,7 % des patients une escarre au stade de désépidermisation/phlyctène, 12,8 % une escarre au stade de bourgeonnement, 23,6 % une escarre au stade d'ulcération fibrineuse et 15,5 % une escarre au stade de nécrose noire. En moyenne, 39,1 % des escarres analysées étaient considérées comme graves. Par ailleurs, le rapport de l'assurance maladie de 2014 recense 53 000 patients par an susceptibles d'être sortis de l'hôpital avec une escarre, ou d'être des patients à haut risque compte tenu de leur âge ou de leur pathologie associée pour développer des escarres après hospitalisation²³.

²³ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014, Rapport au Ministère chargé de la Sécurité Sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004), 11 juillet 2013. [lien](#)

²⁴ Allaert FA, Barrois B, Colin D. Evolution de la prévalence des escarres chez les patients suivis à domicile entre 2003 et 2006. Soins gérontologie 2009 ;76 :12-4.

²⁵ Barrois B, Colin D, Allaert FA, Nicolas B. Epidémiologie des escarres en France. Revue francophone de cicatrisation 2017 ;1(3) :10-4.

- En EHPAD, une enquête épidémiologique publiée en 2015 met en évidence des taux de prévalence d'escarres tous stades confondus compris entre 4,9 et 6,5%²⁶. En termes de répartition d'escarres par stade de gravité, entre 33 et 40,7 % étaient porteurs d'une escarre de stade 1, entre 29 et 31 % étaient porteurs d'une escarre de stade 2 et entre 30,3 et 34 % étaient porteurs d'une escarre de stade 3-4. Les escarres étaient localisées au niveau du sacrum pour 42,3 à 47 % des cas, des talons pour 37 à 42,1 % des cas puis des ischions pour 2,5 à 3,4 % des cas.

04.2.3. IMPACT

Les pansements EXUFIBER répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert par les autres pansements en fibres à haut pouvoir d'absorption inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte tenu de son intérêt dans le traitement des plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion qui est une pathologie fréquente et grave, le dispositif EXUFIBER 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 de EXUFIBER 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 retient l'indication suivante : Plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Application :

Nettoyer la plaie avec une solution saline ou de l'eau, conformément au protocole de soins en vigueur, et sécher soigneusement la peau périlésionnelle.

Appliquer le pansement EXUFIBER sur la plaie sans l'humidifier au préalable, après avoir choisi la taille appropriée, et fixer à l'aide d'un système de fixation approprié (pansement secondaire ou bandage).

Renouvellement et retrait du pansement :

EXUFIBER peut rester en place jusqu'à 7 jours, en fonction de l'état de la plaie et de la pratique clinique. Le pansement doit être changé lorsqu'il est complètement saturé, aux premiers signes de fuites ou conformément aux pratiques cliniques.

²⁶ Salles N, Torressan C. Epidémiologie des escarres en établissements d'hébergement pour personnes âgées ou EHPAD. L'escarre 2015 ;67 :5-7.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le dispositif AQUACEL EXTRA au vu des capacités d'absorption comparables, établies selon la norme EN 13726.1.

Compareur : AQUACEL EXTRA.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du pansement EXUFIBER avec le pansement AQUACEL EXTRA.

Au vu de leurs capacités d'absorption comparables, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de EXUFIBER par rapport à AQUACEL EXTRA.

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de pansements en fibres à haut pouvoir d'absorption dans le traitement des plaies chroniques très exsudatives, en phase de détersion. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

A titre informatif :

- un rapport de l'assurance maladie de 2014 a recensé 130 000 patients souffrant d'escarres à domicile ;
- 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.

Dans le cas de EXUFIBER, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature relative à l'indication retenue.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe (cf tableau ci-dessous) correspondant aux patients traités par les pansements en fibres à haut pouvoir d'absorption :

- les pansements URGOCLEAN en fibres de polyacrylates ayant des indications identiques à celles d'EXUFIBER ;
- les pansements en fibres de CMC comprenant les indications retenues pour le pansement EXUFIBER (indication des pansements en fibres de CMC : plaies aiguës et chroniques très exsudatives sans distinction de phase).

Source : OPEN LPP, base complète sur les dépenses de DM inscrits à la LPPR interrégimes

Types de pansements en fibres à haut pouvoir d'absorption	Variables	2015	2016	2017	2018	2019
URGOCLEAN	Nombre de bénéficiaires	49 557	55 608	59 346	55 447	53 288
	Nombre d'unités remboursées*	1 956 850	2 108 740	2 246 918	2 107 498	1 989 616
Pansements en fibres de CMC	Nombre de bénéficiaires	150 888	158 641	174 256	188 032	196 898
	Nombre d'unités remboursées*	7 487 988	7 997 964	8 621 946	9 183 378	9 411 410
Total	Nombre de bénéficiaires	200 445	214 249	233 602	243 479	250 186
	Nombre d'unités remboursées*	9 453 838	10 106 704	10 868 864	11 290 876	11 401 026

* le nombre d'unités remboursées correspond au nombre exact de pansements remboursés (et non au nombre de boîtes remboursées).

En 2019, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement en ville pour les pansements URGOCLEAN et les pansements en fibres de CMC à haut pouvoir d'absorption inscrits sur la LPPR s'élève au total à 250 186 (nombre d'unités remboursées à 11 401 026). Ces données totales sont en progression d'environ 5% par an entre 2015 et 2019.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue. A titre informatif, en 2019, la population rejointe des pansements EXUFIBER est comprise entre environ 53 000 et 250 000 patients.

ANNEXE Données cliniques : résumé tabulé

Référence	Etude clinique Chexu 03 Etude non publiée (N° ID RCB 2016-A00957-44 / NCT02921750) A randomised multi-centre non-inferiority investigation to evaluate the efficacy and safety of Exufiber versus Aquacel Extra in moderately or strongly exuding venous and mixed ulcers of predominantly venous origin
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée, multicentrique, européenne, de non-infériorité, en ouvert (avec une évaluation en insu du critère de jugement principal), menée en deux groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Octobre 2016 au 27 Novembre 2019 – 3,6 ans (43 mois)
Objectif de l'étude	Evaluer la non-infériorité du pansement EXUFIBER par rapport au pansement AQUACEL EXTRA en termes d'efficacité dans la prise en charge des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse modérément ou fortement exsudatifs durant une période de 6 semaines.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion</u> – Ulcère modérément à fortement exsudatif justifiant l'utilisation d'un pansement absorbant ; – Ulcère de jambe avec un indice de pression systolique (IPS) $\geq 0,7$ et $< 1,3$; – Ancienneté entre 6 semaines et 60 mois ; – Superficie entre 3 et 100 cm² ; – Ulcère cible distant d'au moins 3 cm de toute autre lésion ; – Patients de sexe féminin ou masculin ≥ 18 ans. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> – Plaies infectées selon le jugement clinique de l'investigateur ; – Plaies circonférentielles (l'ensemble de la blessure doit pouvoir être capturé sur une seule image/photo) ; – Plaies partiellement ou totalement couvertes de nécrose (tissu noir) ; – Plaies sèches ; – Plaies cancéreuses ; – Patients traités par radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs ou par fortes doses de corticostéroïdes par voie orale ; – Patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde dans les 3 mois précédant l'inclusion ; – Patients ayant une infection systémique non contrôlée par un traitement antibiotique approprié.
Cadre et lieu de l'étude	31 centres européens (9 en Allemagne, 7 en France, 6 en République-Tchèque, 4 en Pologne, 4 en Suède, et 1 au Danemark)
Produits étudiés	EXUFIBER compresse versus AQUACEL EXTRA compresse
Critère de jugement principal	Réduction relative de la surface des plaies par rapport à l'inclusion, jusqu'à 6 semaines de traitement sur la population en <i>per protocole</i> (critère évalué sur la population en ITT en complément).

Critères de jugement secondaires	<u>Sur la population en ITT :</u> <u>Critères d'évaluation de l'évolution de l'ulcère</u> – Réduction absolue (cm²) de la surface de la plaie à 6 semaines de traitement ; – Réduction relative (%) de la fibrine / tissu mou après 6 semaines de traitement ; – Avance linéaire de la marge de la plaie selon la formule de Gilman²⁷ sur la base des photos numériques ; – Pourcentage de patient ayant une plaie recouverte de débris fibrineux à 6 semaines (au moins 70% de la surface de la plaie recouverte avec du tissu de granulation ; – Evolution de l'aspect de la peau péri-lésionnelle mesurée par les variables suivantes : macération, érythème, phlyctène, érosion cutanée, traumatisme des berges de la plaie ; <u>Critères de réalisation des soins</u> – Douleur liée au débridement et au retrait du pansement ; – Evolution de l'état de la plaie et gestion des exsudats ; – Avis du clinicien et du patient sur la performance du pansement (maniabilité et conformabilité). <u>Qualité de vie</u> – Qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire générique : EuroQoL 5D-3L. <u>Tolérance</u> – Evénements indésirables et effets indésirables liés au dispositif. <u>Objectif ancillaire : analyse d'un sous-groupe à 24 semaines</u> Evaluation d'un sous-groupe d'au moins 50 patients à 24 semaines après l'inclusion des critères suivants : – la réduction relative et absolue de la surface de la plaie ; – la trajectoire favorable définie par une régression de la zone, par rapport à la ligne de base, de 80% ou plus ; – le taux de cicatrisation des plaies (réépithélialisation de 100 % confirmée par une photo).
Taille de l'échantillon	Etude conçue afin de documenter une non-infériorité du pansement EXUFIBER comparé au pansement AQUACEL EXTRA, sur la réduction relative par rapport à J0 de la surface des plaies au terme des 6 semaines de traitement. Une marge de non-infériorité de 12% a été définie comme acceptable par le comité scientifique de l'étude en se basant sur une publication et sur un avis antérieur de la CNEDiTMS. En appliquant un seuil de non-infériorité de 12% et une valeur de l'écart-type de 35%, il en résulte que le nombre de sujets nécessaires est de 106 par groupe, soit 212 sujets au total avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%.
Méthode de randomisation	La randomisation a été centralisée après la phase de nettoyage/débridement par un système informatique utilisant la technique de minimisation et avec les stratifications suivantes : – ancienneté de la plaie (6sem -12mois, >12mois) ; – surface de la plaie (<10cm², ≥10cm²) ; – IPS (0,7 – 0,9 ; >0,9) ; – traitement compressif à l'inclusion (oui / non).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Evaluation des critères de jugements</u> Les mesures de surface et de colorimétrie ont été réalisées sur la base de photo d'ulcères analysées en insu de façon centralisée par un opérateur indépendant utilisant le logiciel de reconnaissance d'image PictZar, lequel calcule automatiquement les surfaces et périmètres des lésions et procédait à leur analyse colorimétrique.

²⁷ Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. Wound Repair Regen. 2008;16(1):19–22.

Concernant le critère de jugement principal, les mesures ont été réalisées sur des photos prise après débridement de la plaie S0, S4 et S6 et une deuxième évaluation en aveugle a été effectuée par un expert indépendant.

L'ensemble des clichés des plaies a été analysé par deux cliniciens experts indépendants en aveugle du traitement alloués en plus de l'examen indépendant en aveugle à l'aide du système validé PictZar. Sur la base de ces clichés, ils devaient apprécier la cicatrisation (oui/non) et l'évolution de l'ulcère sur la période de 6 ou 24 semaines (ou jusqu'à la fin de l'étude pour les plaies jugées cicatrisées par le clinicien) en la cotant sur une échelle d'impression clinique globale en 7 points (de 1 : très fortement amélioré à 7 : très fortement aggravé). Ces scores ont été évalués par une troisième personne après un examen complet. En cas de différence de 3 points ou plus entre les évaluateurs, les cliniciens étaient tenus de réanalyser la série de photos concernée. Toutes les photos disponibles ont été fournies aux examinateurs. Les photographies post-débridement ont été utilisées et remplacées par des photographies pré-débridement uniquement si elles étaient manquantes.

Analyses statistiques

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et effectués au niveau de signification de 5 %.

- Population dite en *intention de traiter* (ITT) : ensemble des patients randomisés ayant au moins une valeur de planimétrie de suivi (provenant de l'outil validé PictZar)²⁸ ;
- Population dite en *per protocole* (PP) : tous les patients ayant une mesure de la surface de la plaie jusqu'à la quatrième semaine de suivi, au moins. Les sujets présentant des écarts significatifs par rapport au protocole ont été exclus de la population PP²⁹.

▪ Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été menée sur la population PP et ITT. L'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence moyenne intergroupe (EXUFIBER – AQUACEL EXTRA) de la réduction relative de la surface de la plaie a été calculé en utilisant un test de permutation non paramétrique de Fisher : si la borne supérieure de cet intervalle de confiance ne dépasse par le seuil de 12%, il sera conclu à une non-infériorité pour ce seuil³⁰.

La supériorité pourra être conclue si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence moyenne intergroupe E-A, ne dépasse pas zéro³¹.

La dernière observation reportée sera appliquée pour la mesure finale. Aucune autre méthode d'imputation ne sera utilisée.

▪ Analyse des critères de jugements secondaires

Pour les critères de jugement secondaires, l'analyse a été faite sur la population en ITT. Les tests suivants ont été utilisés : le test exact de Fisher pour les variables dichotomiques, le test du khi-deux de Mantel-Haenszel pour les variables catégorielles ordonnées, le test du khi-deux de Pearson pour les variables catégorielles non ordonnées et les tests permutationnels non paramétriques de Fisher pour les variables continues.

Si nécessaire, un ajustement des variables de base par régression logistique multiple pour les variables dichotomiques et par analyse de covariance pour les variables continues a été effectué.

²⁸ Population en ITT ne correspondant pas à la définition standardisée d'une population en ITT : ensemble des patients randomisés sans considération des déviations au protocole (quel que soit le traitement reçu).

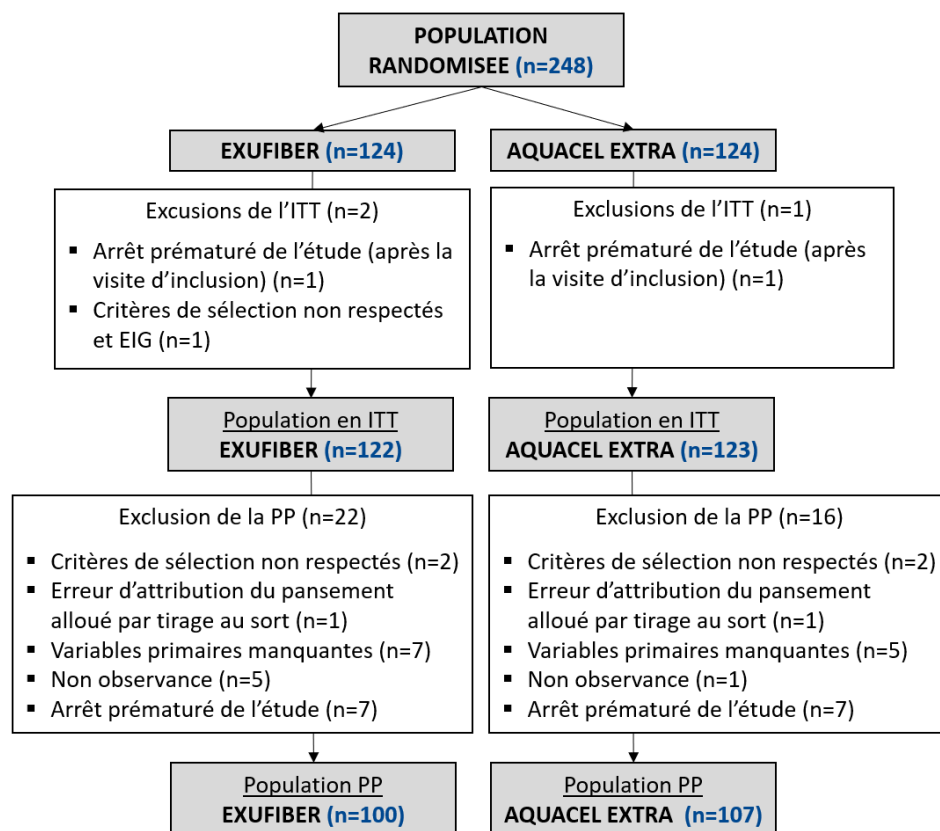
²⁹ Population en PP ne correspondant pas à la définition standardisée d'une population en PP : patient ayant rempli toutes les obligations du protocole dans le bras prévu à priori.

³⁰ Erreur de définition de la non-infériorité selon le protocole : « Si la **borne inférieure** de cet intervalle de confiance est supérieure à 12%, la non-infériorité sera établie »

³¹ Erreur de définition de la supériorité selon le protocole : « La supériorité pourra être conclue si la **borne inférieure** de l'intervalle de confiance de la différence moyenne intergroupe E-A, ne dépasse pas zéro. »

RESULTATS

Nombre de sujets analysés



Analyse à 6 semaines (objectif principal)

- Population en ITT (avec application de la méthode LOCF) (n=221) : EXUFIBER (n=110) vs AQUACEL EXTRA (n=111)
- Population en PP (n=191) : EXUFIBER (n=93) vs AQUACEL EXTRA (n=98)

Suivi à 24 semaines (objectif ancillaire)

- Patients randomisés (n=77) : EXUFIBER (n=36) vs AQUACEL EXTRA (n=41)
- Population en ITT (n=75) : EXUFIBER (n=35) vs AQUACEL EXTRA (n=40)
- Population en PP (n=65) : EXUFIBER (n=29) vs AQUACEL EXTRA (n=36)

Durée du suivi

- 6 semaines : 228/248 (92%) ont complété les 6 semaines (20 sorties d'étude)
- 24 semaines : 33/77 (43%) patients ont complété les 24 semaines (44 sorties d'étude).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Population en ITT (n=245)		
	<u>Répartition des caractéristiques des patients à l'inclusion</u>		
	Caractéristiques des patients	Exufiber (n=122)	Aquacel Extra (n=123)
	Age (années) (moyenne ± ET)	70,0 ±12,3	69,0 ±15,0
	Genre : Homme, n (%)	60 (49,2%)	54 (43,9%)
	IMC (kg/m²) (moyenne ± ET)	30,6 ±7,5	30,7 ±7,6
	Indice de pression systolique (IPS) (moyenne ± ET)	1,01± 0,13 [0,7 ; 1,25]	1,01± 0,13 [0,7 ; 1,29]
	IPS selon la stratification		
	▪ 0,7 – 0, 9	37 (30,3%)	39 (31,7%)
	▪ > 0,9	85 (69,7%)	84 (58,3%)
	Compression actuelle, n (%)	86 (70,5%)	88 (71,5%)
	Mise sous compression à l'inclusion, n (%)	122 (100%)	123 (100%)
	Autonomie des patients, n (%)		
	▪ Patient capable de marcher	115 (94,3%)	119 (96,7%)
	▪ Patient en fauteuil ou alité	7 (5,7%)	4 (3,3 %)
	Caractéristiques des ulcères	Exufiber (n=122)	Aquacel Extra (n=123)
	Localisation de l'ulcère, n (%)		
	▪ Cuisse	2 (1,6%)	1 (0,8%)
	▪ Genoux	0 (0,0%)	2 (1,6%)
	▪ Jambe	68 (55,7%)	71 (57,7%)
	▪ Cheville	49 (40,2%)	48 (39,0%)
	▪ Autres	3 (2,5%)	1 (0,8%)
	Surface (cm²) selon le clinicien		
	moyenne ± ET	16,2 ±17,8	18,3 ± 21,2
	médiane [min;max]	9,2 [3 ; 98]	10 [3,1 ; 100]
	▪ > 10 cm²	56 (45,9%)	56 (45,5%)
	Surface centralisée post-débridement (cm²) ^a		
	moyenne ± ET	10,1 ± 11,2	10,1 ± 11,2
	médiane [min;max]	5,4 [0,7 ; 52,8]	6,2 [0,4 ; 62,4]
	Ancienneté		
	moyenne ± ET	10,8 ±10,7	12,5 ±13,4
	médiane [min;max]	6 [1,4; 48]	7 [1,4; 72]
	▪ 6 semaines à 12 mois	86 (70,5%)	88 (71,5%)
	▪ > 12 mois	36 (29,5%)	35 (28,5%)
	Ulcère récidivant	52 (42,6%)	62 (50,4%)
	Aspect de la plaie post-débridement (moy ± ET)		
	▪ % fibrine/tissu mou	50,5 ± 27,2	65,3 ± 26,5
	▪ % granulation	42,0 ± 26,4	45,6 ± 27,4
	▪ % épithélialisation	6,56 ± 10,52	7,21 ± 12,21
	Niveau d'exsudat modéré à élevé n (%)	118 (96,7%)	123 (100%)
	▪ Aucun ou faible	4 (3%)	0 (0%)
	▪ Modéré	101 (83%)	95 (77%)
	▪ Elevé	17 (14%)	28 (23%)
	Evaluation de la douleur, mm ^b (moy ± ET)	30,0 ± 28,5	27,4 ± 27,4
	Signes locaux d'infection, n (%)	33 (27,0%)	38 (30,9%)
	Score PUSH ^{cd} (moyenne ± ET)	12,1 ± 2,1	12,3 ± 2,1
a : valeur calculé (PictZar) 118 et 120 cas dans les groupes EXUFIBER et AQUACEL EXTRA respectivement b : échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (minimum) à 100 mm (maximum). c : valeur calculé (PictZar) 112 et 116 cas dans les groupes EXUFIBER et AQUACEL EXTRA respectivement d : Score PUSH (Pressure Ulcers Scale for Healing) = échelle dérivée des valeurs collectées en utilisant la version 3.0 de l'outil PUSH développé par le National Pressure Injury Advisory Panel comme recommandation ; 3 variables mesurées : surface, niveau d'exsudat, type de tissu ; score allant de 0 (cicatrisation) à 17 (surface>24cm²,niveau d'exsudat élevé, tissu nécrotique) ³²			
Population randomisée (n=248)			

³² Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. Adv Wound Care 1997;10(5):96-101.

	<table><tr><th>Comorbidités</th><th>Exufiber (n=124)</th><th>Aquacel Extra (n=124)</th></tr><tr><td>Au moins une comorbidité, n (%)</td><td>113 (91,1%)</td><td>111 (89,5%)</td></tr><tr><td>Comorbidités (actuelles ou anciennes), n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>▪ Diabète</td><td>21 (17,2%)</td><td>18 (14,5%)</td></tr><tr><td>▪ Hypertension artérielle</td><td>60 (48,4%)</td><td>55 (44,4%)</td></tr><tr><td>▪ Pathologie cardiaque</td><td>29 (23,4%)</td><td>26 (21,0%)</td></tr><tr><td>▪ Thrombose veineuse profonde</td><td>16 (12,9%)</td><td>7 (5,6%)</td></tr></table>	Comorbidités	Exufiber (n=124)	Aquacel Extra (n=124)	Au moins une comorbidité, n (%)	113 (91,1%)	111 (89,5%)	Comorbidités (actuelles ou anciennes), n (%)			▪ Diabète	21 (17,2%)	18 (14,5%)	▪ Hypertension artérielle	60 (48,4%)	55 (44,4%)	▪ Pathologie cardiaque	29 (23,4%)	26 (21,0%)	▪ Thrombose veineuse profonde	16 (12,9%)	7 (5,6%)		
Comorbidités	Exufiber (n=124)	Aquacel Extra (n=124)																						
Au moins une comorbidité, n (%)	113 (91,1%)	111 (89,5%)																						
Comorbidités (actuelles ou anciennes), n (%)																								
▪ Diabète	21 (17,2%)	18 (14,5%)																						
▪ Hypertension artérielle	60 (48,4%)	55 (44,4%)																						
▪ Pathologie cardiaque	29 (23,4%)	26 (21,0%)																						
▪ Thrombose veineuse profonde	16 (12,9%)	7 (5,6%)																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal (CJP)	Réduction relative de la surface de la plaie après débridement jusqu'à 6 semaines de suivi (mesurées par PictZar)																							
	A noter : les valeurs négatives indiquent une réduction de la surface de la plaie.																							
	– Population en per protocole (PP)																							
	<table><tr><th>CJP</th><th>Exufiber (E) n=93</th><th>Aquacel Extra (A) n=98</th><th>Différence E – A moy [IC_{95%}]</th></tr><tr><td>moyenne ± ET (%)</td><td>-37,5 ± 56,1</td><td>-8,06 ± 177,85</td><td>-29,4 [-63,5 ; 3,2]</td></tr></table>	CJP	Exufiber (E) n=93	Aquacel Extra (A) n=98	Différence E – A moy [IC _{95%}]	moyenne ± ET (%)	-37,5 ± 56,1	-8,06 ± 177,85	-29,4 [-63,5 ; 3,2]															
	CJP	Exufiber (E) n=93	Aquacel Extra (A) n=98	Différence E – A moy [IC _{95%}]																				
moyenne ± ET (%)	-37,5 ± 56,1	-8,06 ± 177,85	-29,4 [-63,5 ; 3,2]																					
– Population en per protocole (PP) (avec application de la méthode LOCF)																								
<table><tr><th>CJP</th><th>Exufiber (E) n=99</th><th>Aquacel Extra (A) n=103</th><th>Différence E – A moy [IC_{95%}]</th></tr><tr><td>moyenne ± ET (%)</td><td>-39,0 ± 55,3</td><td>-11,9 ± 174,3</td><td>-27,0 [-59,8 ; 4,6]</td></tr></table>	CJP	Exufiber (E) n=99	Aquacel Extra (A) n=103	Différence E – A moy [IC _{95%}]	moyenne ± ET (%)	-39,0 ± 55,3	-11,9 ± 174,3	-27,0 [-59,8 ; 4,6]																
CJP	Exufiber (E) n=99	Aquacel Extra (A) n=103	Différence E – A moy [IC _{95%}]																					
moyenne ± ET (%)	-39,0 ± 55,3	-11,9 ± 174,3	-27,0 [-59,8 ; 4,6]																					
Critère inhérent à l'observance de la compression	Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode permettant le remplacement des valeurs manquantes par la technique LOCF.																							
	– Population en intention de traiter (ITT) (avec application de la méthode LOCF)																							
	<table><tr><th>CJP</th><th>Exufiber (E) n=111</th><th>Aquacel Extra (A) n=110</th><th>Différence E – A moy [IC_{95%}]</th></tr><tr><td>moyenne ± ET (%)</td><td>-38,2 ± 54,1</td><td>-14,3 ± 169,0</td><td>-23,8 [-53,55 ; 5,3]</td></tr></table>	CJP	Exufiber (E) n=111	Aquacel Extra (A) n=110	Différence E – A moy [IC _{95%}]	moyenne ± ET (%)	-38,2 ± 54,1	-14,3 ± 169,0	-23,8 [-53,55 ; 5,3]															
	CJP	Exufiber (E) n=111	Aquacel Extra (A) n=110	Différence E – A moy [IC _{95%}]																				
	moyenne ± ET (%)	-38,2 ± 54,1	-14,3 ± 169,0	-23,8 [-53,55 ; 5,3]																				
Au total, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % ne dépasse pas le seuil de 12 %.																								
Population en ITT																								
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires (CJS)	Données sur l'observance de la compression :																							
	<table><tr><th>Post- débridement (cm²) , n(%)</th><th>Exufiber (E) n=122</th><th>Aquacel Extra (A) n=123</th></tr><tr><td>A l'inclusion*</td><td>122 (100%)</td><td>123 (100%)</td></tr><tr><td>A 3 semaines</td><td>110 (90,1%)</td><td>112 (91,1%)</td></tr><tr><td>A 6 semaines</td><td>109 (89,3%)</td><td>108 (87,9%)</td></tr></table>	Post- débridement (cm²) , n(%)	Exufiber (E) n=122	Aquacel Extra (A) n=123	A l'inclusion*	122 (100%)	123 (100%)	A 3 semaines	110 (90,1%)	112 (91,1%)	A 6 semaines	109 (89,3%)	108 (87,9%)											
	Post- débridement (cm²) , n(%)	Exufiber (E) n=122	Aquacel Extra (A) n=123																					
	A l'inclusion*	122 (100%)	123 (100%)																					
	A 3 semaines	110 (90,1%)	112 (91,1%)																					
A 6 semaines	109 (89,3%)	108 (87,9%)																						
*A l'inclusion : la totalité des patients ont été mis sous compression.																								
Principaux critères de jugement secondaires :																								
Population en ITT (N=245)																								
<table><tr><th></th><th>Exufiber</th><th>Aquacel Extra</th><th>Différence E – A moy [IC_{95%}]</th></tr><tr><td colspan="4">Evaluation par le logiciel PictZar à S6</td></tr><tr><td>Réduction absolue de la surface de la plaie post-débridement ^{a, b} (cm²)*</td><td>-4,33 ± 7,25 (n=111)</td><td>-4,08 ± 7,96 (n=110)</td><td>-0,243 [-2,270 ; 1,788]</td></tr><tr><td>Avance linéaire de la marge de la plaie selon la formule de Gilman post-débridement ^a (cm/jour)</td><td>0,009 ± 0,011 (n=113)</td><td>0,008 ± 0,012 (n=114)</td><td>0,001 [-0,002; 0,004]</td></tr><tr><td>Réduction relative de la fibrine / tissu mou pré-débridement ^b (%)*</td><td>-181,5 ± 1030,3 (n=93)</td><td>-984 ± 9452 (n=100)</td><td>803 [-2,270 ; 1,788]</td></tr><tr><td></td><td>Exufiber</td><td>Aquacel Extra</td><td>Différence E – A</td></tr></table>		Exufiber	Aquacel Extra	Différence E – A moy [IC _{95%}]	Evaluation par le logiciel PictZar à S6				Réduction absolue de la surface de la plaie post-débridement ^{a, b} (cm²)*	-4,33 ± 7,25 (n=111)	-4,08 ± 7,96 (n=110)	-0,243 [-2,270 ; 1,788]	Avance linéaire de la marge de la plaie selon la formule de Gilman post-débridement ^a (cm/jour)	0,009 ± 0,011 (n=113)	0,008 ± 0,012 (n=114)	0,001 [-0,002; 0,004]	Réduction relative de la fibrine / tissu mou pré-débridement ^b (%)*	-181,5 ± 1030,3 (n=93)	-984 ± 9452 (n=100)	803 [-2,270 ; 1,788]		Exufiber	Aquacel Extra	Différence E – A
	Exufiber	Aquacel Extra	Différence E – A moy [IC _{95%}]																					
Evaluation par le logiciel PictZar à S6																								
Réduction absolue de la surface de la plaie post-débridement ^{a, b} (cm²)*	-4,33 ± 7,25 (n=111)	-4,08 ± 7,96 (n=110)	-0,243 [-2,270 ; 1,788]																					
Avance linéaire de la marge de la plaie selon la formule de Gilman post-débridement ^a (cm/jour)	0,009 ± 0,011 (n=113)	0,008 ± 0,012 (n=114)	0,001 [-0,002; 0,004]																					
Réduction relative de la fibrine / tissu mou pré-débridement ^b (%)*	-181,5 ± 1030,3 (n=93)	-984 ± 9452 (n=100)	803 [-2,270 ; 1,788]																					
	Exufiber	Aquacel Extra	Différence E – A																					

				moy [IC _{95%}]
Pourcentage de la plaie recouverte de débris fibrineux				
≥ 70% de la surface de la plaie couverte de débris fibrineux	S0	28,3% (32/113)	27,6% (32/116)	-0,7 [-13,2; 11,8]
	S6	27,9% (29/104)	35,2% (37/105)	7,4 [-6,2; 20,9]
Douleur (mm) ^c				
Liée au débridement à S6		20,8 ± 24,9 (n=108)	22,6 ± 28,1 (n=107)	-1,77 [8,94 ; 5,42]
Liée au retrait du pansement à S6		15,2 ± 22,5 (n=105)	14,6 ± 22,6 (n=107)	0,550 [-5,534 ; 6,704]
Etat de la plaie à S6 post-débridement				
% fibrine/tissu mou		24,3 ± 24,6 (n=105)	23,9 ± 24,3 (n=103)	-0,354 [-6,306 ; 7,041]
% tissu de granulation		55,3 ± 28,7 (n=105)	55,2 ± 27,9 (n=103)	-0,081 [-7,633 ; 7,875]
% épithélialisation		17,5 ± 23,7 (n=105)	19,8 ± 24,7 (n=103)	-2,22 [-8,88 ; 4,34]
Variation score PUSH ^d (Pictzar)		- 2,07 ± 2,38 (n=86)	-1,84 ± 2,70 (n=89)	-0,227 [-0,978 ; 0,537]
EuroQoL 5D-3L				
A l'inclusion		0,620 ± 0,297 (n=121)	0,663 ± 0,227 (n=123)	-0,043 [-0,109 ; 0,024]
A 6 semaines		0,758 ± 0,236 (n=109)	0,735 ± 0,292 (n=111)	-0,023 [-0,049 ; 0,094]

n= nombre de patients analysés.*Les valeurs négatives indiquent une réduction de la surface de la plaie. Résultats exprimés en moyenne ± écart-type pour les variables continues.

^a Application de la méthode LOCF

^b Les valeurs négatives indiquent une réduction de la surface de la plaie.

^c Echelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm

^d Variation du score PUSH par rapport à l'inclusion : une réduction du score est en faveur d'une cicatrisation de la plaie

Objectif ancillaire :

Population : sous-groupe de patients 24 semaines de suivi (population ITT)

	Exufiber	Aquacel Extra	Différence E – A moy [IC _{95%}]
Cicatrisation de la plaie : réépithélialisation de 100 % confirmée par 1 photo			
Patients analysés	n=35	n=40	
A 6 semaines	2 (5,7%)	5 (12,5%)	
A 12 semaines	8 (22,9%)	12 (30%)	
A 24 semaines	14 (40%)	19 (47,5%)	
Réduction de la surface de la plaie (PictZar)			
Relative (%)	-55,6 ± 42,2 (n=15)	-59,6 ± 51,5 (n=19)	4,01 [-30,67 ; 37,39]
Absolue (cm ²)	-9,70 ± 13,58 (n=15)	-8,89 ± 14,76 (n=19)	-1,48 [-13,16 ; 9,94]
>80%, (n,%)	6 (40%) (n=15)	7 (41,2%) (n=17)	
Avance linéaire de la marge de la plaie selon formule de Gilman post-débridement			
% fibrine/tissu mou (cm/jour)	0,004 ± 0,004 (n=15)	0,004 ± 0,004 (n=19)	-0,001 [-0,004 ; 0,002]

Evènements indésirables

Population randomisée (N=248)

– Nombre d'EI et de patients ayant présenté au moins un EI

Population randomisée	Exufiber (E) N=124		Aquacel Extra (A) N=124	
	n EI	n patients (%)	n EI	n patients (%)
EI	24	23 (18,5%)	30	27 (21,8%)
EIG	5	5 (4,0%)	8	8 (6,5%)
EI lié au dispositif (EID)	4	4 (3,2%)	2	2 (1,6%)

n EI = nombre d'EI, n patient = nombre de patients ayant eu au moins 1 EI

– Nombre et natures des EI entre les deux groupes

Nature des EI	EXUFIBER n EI = 24	AQUACEL EXTRA n EI = 30
EI liés au dispositif (EID)	n EID = 4	n EID = 2
Irritation de la peau péri-lésionnelle et phlyctène	1	1
Rougeur et irritation de la peau péri-lésionnelle	1	0
Piqûre ou brûlure et/ou rougeur sous le pansement	1	1
Douleur et démangeaison sous le pansement	1	0
EIG	n EIG = 5	n EIG = 8
Décès	0	1
Hémorragie gastrique	0	1
Insuffisance cardiaque	1	1
Insuffisance rénale aiguë	1	0
Exacerbation de BPCO avec infection	0	1
Insuffisance respiratoire, déshydratation et vertiges	0	1
Erysipèle de la jambe	1	1
Douleur croissante de la jambe entière et de la plaie	0	1
Intensification des symptômes de la dépression dans le cadre d'une schizophrénie	0	1
Fracture fémorale	1	0
Fracture du bras nécessitant une hospitalisation	1	0
Autres EI	n EI = 15	N EI = 20
Infection ou suspicion d'infection de la plaie	4	4
Infection autres (grippe, dentaire)	2	0
Nouvel ulcère ou exacerbation de l'ulcère	1	3
Symptômes dermatologiques		
▪ Erythème, brûlure	0	2
▪ phlyctène	0	2
▪ prurit	1	1
▪ eczéma	2	0
▪ érysipèle	0	1
▪ psoriasis	0	1
Douleur	4	1
Chirurgie programmée (hernie)	0	1
Gastro-entérite	0	1
Chute au domicile	0	1
Fatigue, céphalées, toux	0	2
Cheville enflée	1	0

Commentaires	Etude dont le promoteur est Mölnlycke Health Care, portant uniquement sur des patients atteints d'ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse (plaies chroniques), modérément à fortement exsudatifs, majoritairement en phase de détersion et de bourgeonnement. – Populations analysées en PP et en ITT biaisées ○ Effectifs de patients analysés inférieurs à ceux prévus initialement et raisons d'exclusion des patients non analysés non renseignées (pour le critère de jugement principal : n=16 pour la population en PP et n=27 pour la population en ITT) ; ○ Analyse du critère de jugement principal portant sur un nombre de patient inférieur à celui calculé <i>a priori</i> (pour la population en PP) entraînant une diminution de la puissance des résultats ; ○ Nombre de patients exclus dans la population en PP et en ITT par rapport à la population randomisée important (plus de 20% dans chaque bras) et inégal entre les deux bras concernant l'observance ; ○ Définitions de ces deux populations dans le protocole ne correspondant pas aux définitions standardisées des populations analysées en ITT et en PP ; ○ Méthode LOCF appliquée pour l'imputation des données manquantes tendant à égaliser l'effet dans les 2 groupes ; ○ Déviations au protocole non prédéfinies dans le protocole d'étude. – Critère de jugement de « cicatrisation complète de la plaie » exploratoire ○ Critère de jugement « cicatrisation complète de la plaie » n'étant pas le critère de jugement principal alors qu'il s'agit du critère préconisé dans le guide méthodologique des pansements publié par la HAS en 2013 ; ○ Analyse de la cicatrisation complète de la plaie à 24 semaines exploratoire car n'ayant pas fait l'objet d'un calcul du nombre de sujets nécessaires. – Autres limites méthodologiques ○ EI non revus par un comité d'adjudication indépendant ; ○ Erreur dans les définitions de la non-infériorité et de la supériorité dans le protocole ; ○ Aucun bénéfice démontré en contre partie de la perte d'efficacité consentie liée au schéma de l'étude en non-infériorité retenu par les investigateurs.
----------------------------	--