

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****FITOSTIMOLINE
HYDROGEL****Gel pour pansement**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 30 mai 2023

Faisant suite à l'examen du 18 avril 2023, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 2 mai 2023. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 30 mai 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 30 mai 2023.

Demandeur / Fabricant : Farmaceutici Damor S. p. A (Italie)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications revendiquées	« Traitement non séquentiel des ulcères de jambe »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques <i>Guide méthodologique HAS (décembre 2013)</i> L'objectif de ce guide portant sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements est d'identifier les éléments clés du protocole d'une étude clinique évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité. Données spécifiques L'étude pilote Romanelli et al 2015, contrôlée randomisée réalisée en ouvert, incluant 50 patients ayant des ulcères veineux de jambe. Cinq stratégies ont été comparées, dont 4 topiques contenant l'extrait de blé inclus dans la gamme FITOSTIMOLINE, ainsi que des compresses imprégnées de sérum physiologique. Les pansements étaient refaits tous les 3 jours et utilisés sous compression médicale (bandage multi-type). La durée totale de suivi était de 29 jours maximum.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles et références	3
1.3 Conditionnement	3
1.4 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	3
3. Caractéristiques du produit	3
3.1 Marquage CE	3
3.2 Description	3
3.3 Fonctions assurées	4
3.4 Actes associés	4
4. Service attendu (SA)	4
4.1 Intérêt du produit	4
4.2 Conclusion sur le Service attendu (SA)	8
Annexes	9

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références
Fitostimoline Hydrogel	Gel en tube de 20g	006911
Fitostimoline Hydrogel	Gel en tube de 50g	007011

1.3 Conditionnement

Unitaire, en tube.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « Traitement non séquentiel des ulcères de jambe ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Pansements à base d'acide hyaluronique inscrits à la LPP, notamment EFFIDIA, crème et compresse.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA V.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par ICIM S. p. A (n°0425), Italie.

3.2 Description

FITOSTIMOLINE HYDROGEL est un gel hydrodispersible pour pansement contenant notamment des agents émulsifiants (polyéthylène glycol), de la glycérine et un extrait de blé (*Triticum vulgare*) nommé RIGENASE, à la concentration de 5,1%.

3.3 Fonctions assurées

Les dispositifs médicaux de la gamme FITOSTIMOLINE ont pour but de former une barrière protectrice et d'aider à maintenir un micro-environnement humide au niveau de la plaie.

3.4 Actes associés

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP ¹) au titre XVI « Soins infirmiers » chapitre I « Soins de pratique courante ».

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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1.1 Données non spécifiques

Aucune étude non spécifique n'a été fournie.

Guide méthodologique HAS (décembre 2013)

L'objectif de ce guide portant sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements est d'identifier les éléments clés du protocole d'une étude clinique évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité.

Il concerne les plaies chroniques (ulcères de jambe veineux ou artériels, ulcères du pied diabétique, escarres et moignons d'amputations) et tous les pansements primaires.

Les fabricants qui déposeront un dossier de demande de remboursement sous nom de marque pour un pansement devront fournir des études cliniques répondant à ces recommandations

Notamment, selon ce guide :

- **le critère de jugement** de la cicatrisation de la plaie le plus pertinent pour le patient est la cicatrisation complète. La CNEDiMTS retient donc comme critère de jugement principale « *la cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps T défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaie* » ou « *le délai jusqu'à cicatrisation complète* ». En cas de traitements séquentiels, un essai de stratégie thérapeutique sera alors réalisé pour comparer la stratégie thérapeutique comportant le pansement étudié à la stratégie thérapeutique de référence.
- **le comparateur** doit être le soin de référence existant dans l'indication évaluée.

¹ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), mise à jour en novembre 2022 (<http://www.ameli.fr/>)

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 ; SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

4.1.1.2 Données spécifiques

Quatre études contrôlées randomisées ont été fournies.

Étude Romanelli *et al.*, 2015³

Cette étude pilote, contrôlée randomisée réalisée en ouvert, a inclus 50 patients ayant des ulcères veineux de jambe. Cinq stratégies ont été comparées, dont 4 versions de FITOSTIMOLINE contenant l'extrait de blé (crème, mousse hydrocellulaire, hydrogel et pansement gel) ainsi que des compresses imprégnées de sérum physiologique. Les pansements étaient refaits tous les 3 jours et utilisés sous compression médicale (bandage multi-type).

Les critères de jugement définis étaient la réduction de la surface de l'ulcère par rapport aux valeurs initiales et l'évolution du score total de symptômes de la peau périlésionnelle (score TSS). Ces critères n'étaient pas hiérarchisés. La durée totale de suivi était de 29 jours maximum, soit 5 visites hebdomadaires avec évaluation des critères de jugement.

Au total, 50 patients ont été randomisés en 5 groupes (10 patients par groupe). Une diminution de la surface totale moyenne des plaies a été constatée dans tous les groupes entre l'inclusion et le dernier suivi disponible. Cette diminution était jugée significative pour les 4 stratégies utilisant l'extrait de blé et non significative dans le groupe utilisant les compresses imprégnées. La diminution du score TSS était également rapportée pour tous les groupes, la diminution la plus marquée concernant cette fois le groupe compresses imprégnées.

Un cas d'infection de la plaie a été détecté lors de la visite de la 3ème semaine dans le groupe du pansement gel (traité par antibiothérapie et jugé sans lien avec le pansement).

Etude Russo *et al* 2022⁴

L'étude Russo *et al.* est retenue par la Commission à titre d'information. Cette étude contrôlée randomisée monocentrique ayant comparé FITOSTIMOLINE à CONNETIVINA PLUS (pansements composés d'acide hyaluronique et de sulfadiazine argentique), dans des indications de plaies aiguës exclusivement (dont une majorité de plaies chirurgicales qui ne nécessitent, en général, pas de pansement spécifique (cf. fiche de bon usage 2022⁵). Cette étude qui a inclus 60 patients ne concerne donc pas les ulcères veineux de jambe, qui sont définis comme des plaies chroniques, et le comparateur utilisé est différent de celui revendiqué (EFFIDIA ne contenant pas de sulfadiazine argentique comme CONNETIVINA PLUS).

Les études suivantes ne sont pas retenues par la Commission :

- Etude Della Pepa *et al*⁶, contrôlée randomisée monocentrique dans l'indication des plaies du pied diabétique ayant randomisé 40 patients (soumise pour publication). Cette étude ne concerne pas l'indication revendiquée et le comparateur choisi (compresses imprégnées de sérum physiologique) n'est pas le comparateur de référence au vu des pratiques actuelles en France.

³ Romanelli M, Macchia M, Panduri S, Paggi B, Saponati G, Dini V. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing Triticum vulgare for the treatment of venous leg ulcers—a randomized pilot study. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015, 9, 2787-92.

⁴ Russo R, Carrizzo A, Barbato A, Rasile BR, Pentangelo P, Ceccaroni A *et al.* Clinical Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Rigenase and Polyhexanide (Fitostimoline Plus) vs. Hyaluronic Acid and Silver Sulfadiazine (Connettivina Bio Plus) for the Treatment of Acute Skin Wounds: A Randomized Trial. *Journal of Clinical Medicine* **2022**, 11(9), 2518.

⁵ Fiche de bon usage « Pansements pour plaies suturées, à la suite d'une intervention chirurgicale ». HAS 2022. www.has-sante.fr/lien

⁶ Della Pepa G, Lombardi G, Gianfrancesco S, Piccolo R, Chirico G, Pellegrino M *et al.* Rigenase and Polyhexanide versus saline gauze dressing in patients with diabetic foot ulcers : results of a randomized controlled trial. (soumis pour publication)

- Etude Andrea et al⁷, contrôlée randomisée multicentrique dans l'indication de site donneur de greffe (soumise pour publication). L'étude n'est pas retenue car elle ne concerne pas l'indication revendiquée.

Conclusion

L'étude pilote contrôlée randomisée Romanelli et al., de faible puissance, a un caractère exploratoire et comporte des faiblesses méthodologiques, dont une méthode de randomisation insuffisamment décrite, des critères de jugement non hiérarchisés, l'absence de procédure d'évaluation en simple insu et un suivi limité à 29 jours. Les critères de jugement utilisés ainsi que le comparateur ne correspondent pas aux recommandations du guide méthodologique de la HAS de 2013.

Compte tenu des limites méthodologiques, l'étude ne permet de tirer aucune conclusion concernant l'effet thérapeutique de ce dispositif.

Les résultats de l'étude Romanelli et al. 2015 sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude Romanelli et al 2015 sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur, pour le monde entier, indiquent l'absence de tout signalement entre 2019 (début de commercialisation) et 2022.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 4 études relatives à la gamme FITOSTIMOLINE ont été fournies. Deux de ces études ont été retenues dont une concerne l'indication revendiquée. Compte tenu de leurs limites méthodologiques et des comparateurs utilisés, elles ne permettent pas de conclure concernant l'effet thérapeutique de FITOSTIMOLINE PLUS.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La gamme FITOSTIMOLINE se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal des pansements pour plaies chroniques.

Le traitement des plaies chroniques, incluant 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) et le traitement local est effectué avec des pansements choisis en fonction des caractéristiques de la plaie et de la peau périlésionnelle.

⁷ D'Andrea F, Papa G. Improvement of Scar Quality in Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Multicentric Randomized Clinical Trial comparing dressings based on Rigenase and Polyhexanide and Hyaluronic Acid and Silver Sulphadiazine. (soumis pour publication)

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 le cas des plaies exsudatives, l'objectif est également d'éviter que des exsudats trop abondants n'endommagent la peau périlésionnelle.

Dans la fiche de Bon Usage publiée en 2011, la HAS a recommandé, pour les plaies chroniques dans leur ensemble (y compris les ulcères veineux) et en fonction de la phase de la cicatrisation, les pansements suivants⁸ :

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles ne permettent pas à la Commission de se prononcer sur l'intérêt thérapeutique de FITOSTIMOLINE HYDROGEL.

4.1.3 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies aiguës et chroniques 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.

4.1.4 Épidémiologie de la pathologie

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères veineux 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). À titre d'information, une revue de la littérature⁹ publiée en 2021, regroupant des études épidémiologiques internationales dont une majorité d'études européennes, a estimé que la prévalence des ulcères veineux (stade C6 de la classification CEAP) était de 0,42%. Extrapolé à la population française actuelle en 2023¹⁰, cela représenterait environ 282 000 personnes.

⁸ Fiche de Bon Usage : « Les pansements, indications et utilisations recommandées », HAS, 2011 [\[lien\]](#)

⁹ Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. Ann Surg 2021 ;274(6):971-976.

¹⁰ Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2023, France. INSEE.

Les données françaises concernant les ulcères veineux de jambe sont peu nombreuses. Une enquête de prévalence des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques a estimé la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3%, et celle des ulcères de jambe à 1,6%¹¹. Dans son rapport de 2014¹², 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 2023, représenterait de 68 000 à 544 000 personnes¹⁰. Dans ce même rapport de l'Assurance Maladie, une analyse 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 en France.

Aucune donnée épidémiologique française postérieure à 2014 n'a été identifiée.

4.1.5 Impact

La prise en charge des ulcères veineux de jambe présente un intérêt pour la santé publique. Les pansements de la gamme FITOSTIMOLINE répondent à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de FITOSTIMOLINE HYDROGEL ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.2 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de FITOSTIMOLINE HYDROGEL sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹¹ Caron-Mazet J et al. Enquête de prévalence et des pratiques de prise en charge des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques du Haut-Rhin. Ann Dermatol Venereol 2007 ;134(8):645-51.

¹² Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Disponible sur <http://www.ameli.fr>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Romanelli et al. 2015 Romanelli M, Macchia M, Panduri S, Paggi B, Saponati G, Dini V. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing <i>Triticum vulgare</i> for the treatment of venous leg ulcers—a randomized pilot study. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> . 2015, 9, 2787-92.					
Type de l'étude	Etude pilote, contrôlée randomisée, monocentrique, réalisée en ouvert					
Date et durée de l'étude	Mai 2014 à mai 2015					
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'application topique d'un extrait aqueux de <i>Triticum vulgare</i> dans différents véhicules (crème, pansement mousse hydrocellulaire, hydrogel et pansement gel) dans le traitement des ulcères veineux de la jambe.					
Méthode						
Critères de sélection	Patients âgés de 18 à 85 ans, affectés par un seul ulcère veineux du membre inférieur dont la durée ne dépassait pas 6 mois. La lésion devait présenter des signes cliniques et instrumentaux d'insuffisance veineuse, avec un œdème pouvant être contrôlé par compression et une surface lésionnelle non inférieure à 5 cm² et non supérieure à 100 cm².					
Cadre et lieu de l'étude	Un centre hospitalier, Italie					
Produits étudiés	Quatre préparations topiques à base d'extrait de <i>Triticum vulgare</i> (crème, pansement mousse hydrocellulaire, hydrogel et pansement gel) comparés à des compresses imprégnées de sérum physiologique. Les traitements étaient renouvelés tous les 3 jours et utilisés sous compression médicale (bandage multi-type).					
Critère de jugement principal	Réduction de la surface de l'ulcère par rapport aux valeurs initiales, évalués lors de chaque visite hebdomadaire. Score total des symptômes (TSS : <i>total sympmtom score</i>) des bords de la plaie et de la peau périlésionnelle.					
Critères de jugement secondaires	Présence/absence de tissu de granulation. Prise de paracétamol.					
Taille de l'échantillon	Non calculé					
Méthode de randomisation	Randomisation par blocs (sans autre information)					
Méthode d'analyse des résultats	Test t apparié de Student et test de Wilcoxon (analyses en intention de traiter).					
Résultats						
Nombre de sujets analysés	50 patients recrutés et randomisés (10 par groupe de traitement)					
Durée du suivi	29 jours (maximum) ou 5 visites					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Crème	Compresse imprégnée	Mousse	Hydrogel	Pansement Gel
	N femmes	7	9	6	6	9
	Âge (années)	70 ± 14	73 ± 10	75 ± 14	68 ± 16	80 ± 6
	Poids (kg)	86 ± 20	79 ± 14	74 ± 14	84 ± 17	71 ± 20
	Taille (cm)	165 ± 9	165 ± 8	167 ± 7	167 ± 10	164 ± 10
	IMC (kg/cm²)	31,5 ± 6,1	28,9 ± 3,3	26,5 ± 4,0	30,5 ± 7,5	26,1 ± 5,0
	Surface (cm²) (min-max)	26,1 (5,2–72,5)	27,1 (8,0–68,3)	33,4 (9,8–66,9)	17,3 (5,6–32,2)	22,2 (5,9–43,3)
	TSS	2,0	3,9	2,8	1,6	2,2

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Evolution de la surface totale moyenne depuis l'inclusion (extrêmes), en cm²					
		Crème	Compresse imprégnée	Mousse	Hydrogel	Pansement Gel
	Visite 2	-2,45 (-5.0, +0.1)	-3,78 (-9.8, +2.2)	-0.77 (-1.6, +0.1)	-1.72 (-3.1, -0.4)	-3.74 (-7.2, -0.3)
	Visite 3	-3.07 (-5.9, -0.3)	-5.64 (-12.6, +1.3)	-0.67 (-3.1, +1.8)	-4.50 (-7.5, -1.5)	-3.65 (-6.8, -0.5)
	Visite 4	-6.03 (-10.3, -1.8)	-5.40 (-12.7, +1.9)	-2.25 (-5.7, +1.2)	-6.51 (-10.0, -3.0)	-6.10 (-10.8, -1.4)
	Visite 5	-11.02 (-18.6, -3.4)	-5.59 (-12.8, +1.7)	-4.9 (-7.4, -0.8)	-8.12 (-12.2, -4.1)	-6.31 (-10.2, -2.4)
	p test de Wilcoxon	0,0059	NS	0,0039	0,002	0,039
	p test de Student	0,0095	NS	0,021	0,0014	0,018
	Evolution du score total des symptômes (TSS : <i>total sympmtom score</i>) des bords de la plaie et de la peau périlésionnelle au cours de l'étude					
		Crème	Compresse imprégnée	Mousse	Hydrogel	Pansement Gel
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	La présence de tissu de granulation a été observée chez 43 patients (crème n=8, compresse n=8, mousse n=9, hydrogel n=10, gel n=8). Aucun patient n'a pris de paracétamol. Aucun des patients, quel que soit le groupe, n'a eu besoin d'un nettoyage ou d'un débridement chirurgical de la lésion à un moment quelconque de l'étude.					
Effets indésirables	Un cas d'infection de la plaie a été détecté lors de la visite de la 3ème semaine (groupe gel : traité par antibiothérapie et jugé sans lien avec le pansement).					
Commentaires	Etude pilote réalisée en ouvert, sans procédure d'observateur en insu. Méthode de randomisation par blocs non détaillée. Critères de jugement principaux non hiérarchisés. Faible puissance (10 patients par groupe) ; aucune hypothèse et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires ne sont précisés. Suivi limité à 29 jours, ne permettant pas d'évaluer la cicatrisation complète d'une plaie chronique. La présentation des résultats ne permet pas de connaître le nombre de patients réellement suivis à chaque visite.					