

Étude clinique

« Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du pansement **TLC-NOSF** versus Promogran® dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse »

Coordonnateur national :

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Chef de Service de Dermatologie - Hôpital Fournier, C.H.R.U. de Nancy - 34, Quai Bataille - 54000 Nancy

> OBJECTIFS

Principal

L'objectif principal de cet essai clinique a été d'évaluer l'efficacité du pansement **TLC-NOSF** et du Promogran® dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse.

Cette efficacité a été jugée sur la réduction de surface de la plaie (mesure planimétrique centralisée) à la dernière mesure disponible (12 semaines ou plus tôt si arrêt prématuré) par rapport à la surface initiale.

Secondaires

Les objectifs secondaires fixés dans cet essai clinique ont été d'évaluer :

- Le pourcentage de patients obtenant 40% de réduction de surface,
- La tolérance locale des pansements à l'étude,
- L'acceptabilité des pansements à l'étude évaluée par le personnel para-médical (caractéristiques des soins) et le patient (évaluation de la douleur lors des changements du pansement et entre deux pansements).

La fréquence des changements de pansements a été également évaluée.

> MÉTHODES

Cet essai clinique était un essai multicentrique de phase III, contrôlé, randomisé, mené en groupes parallèles et réalisé en ouvert.

L'essai a été mené en France et au Royaume-Uni dans 27 centres investigateurs associant des Services hospitaliers de Dermatologie et de Phlébo-Angiologie (Médecine Vasculaire) ainsi que des praticiens libéraux et des TVN (Tissue Viability Nurses) au Royaume-Uni.

Cet essai a été mené en deux groupes parallèles auprès de patients hospitalisés et/ou suivis en ambulatoire, devant être suivis pendant une durée maximum de douze semaines.

Choix du Promogran®

Promogran® est un dispositif médical à base de collagène et cellulose oxydée régénérée (ORC) posé sur le lit de la plaie et qui va former un gel au contact des exsudats (mais qui nécessite de confectionner un pansement de recouvrement). Il a été démontré in vitro que ce dispositif, comme le **NOSF** inhibait l'action locale des MMP et protégeait les facteurs de croissance contre une dégradation rapide. Par ailleurs, dans une étude clinique contrôlée, le Promogran® a montré une augmentation significative de la vitesse de cicatrisation d'ulcères veineux. Enfin, au moment de la mise en œuvre de l'étude clinique, les Autorités anglaises, allemandes et américaines avaient été convaincues de l'intérêt clinique de Promogran®. Dans ce contexte, il était donc logique pour les Laboratoires URGO de retenir Promogran® comme comparateur.

Critères d'inclusion

- Patient majeur ayant donné son consentement éclairé écrit,
- Patient pouvant être suivi par la même équipe investigatrice pendant les 12 semaines de traitement,
- Patient acceptant de porter quotidiennement une compression associée au produit à l'essai,
- Ulcère dont la surface est comprise entre 5 cm² et 25 cm²,
- Ulcère dont l'ancienneté est comprise entre 3 et 24 mois,
- Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse (IPS \geq 0,8).

Critères de non-inclusion

- Lésion néoplasique évolutive, traitée par radiothérapie ou chimiothérapie,
- Patient traité par immunosuppresseurs ou corticoïdes,
- Patient ayant eu dans les 2 mois précédents son inclusion, un geste chirurgical en rapport direct avec son insuffisance veineuse,
- Patient ayant présenté dans les 3 mois précédents son inclusion, une thrombose veineuse profonde,
- Ulcère relevant d'un traitement chirurgical ou pour lequel une intervention est prévue dans les 12 semaines suivant l'inclusion,
- Ulcère cliniquement infecté,
- Ulcère présentant à sa surface de la nécrose sèche,
- Ulcère concérisé.

> DÉROULEMENT DE L'ESSAI

Pour chaque patient inclus dans l'essai, la durée prévue du traitement était de douze semaines, par l'un ou l'autre des dispositifs à l'essai, selon un protocole établi par le promoteur pour le pansement **TLC-NOSF** et conformément à la notice d'utilisation du Promogran® pour le groupe contrôle.

Après obtention du consentement éclairé écrit et validation des critères d'inclusion et de non-inclusion, les patients inclus dans l'essai ont été vus à un rythme hebdomadaire jusqu'à la 4^{ème} semaine de traitement puis toutes les deux semaines entre la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement.

> DESCRIPTION DE LA POPULATION À L'INCLUSION

117 patients ont été randomisés par 27 centres investigateurs actifs : 57 patients ont été inclus dans le groupe **TLC-NOSF** et 60 patients ont été inclus dans le groupe Promogran®. Les deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion dans l'étude.

- **Données démographiques et caractéristiques principales des ulcères à l'étude (population-pathologie).**

	PROMOGRAN® n = 60	TLC-NOSF n = 57	Total
Sexe [M/F] %	40,0% / 60,0%	42,1% / 57,9%	41,0% / 59,0%
Age (ans)	71,0 ± 13,9	71,5 ± 13,1	71,3 ± 13,5
IMC (kg/m ²)	29,8 ± 8,7	28,6 ± 6,8	29,3 ± 7,8
IMC >= 30 kg/m ²	43,3%	35,1%	39,3%
ATCO phlébite	38,3%	38,5%	38,5%
Diabète	20,0%	10,5%	15,4%
Suivi ambulatoire	85,7%	77,2%	82,1%
Index de pression systolique (IPS)	1,03 ± 0,17	1,01 ± 0,10	1,02 ± 0,14
Étiologie de l'ulcère			
• Veineuse post variqueuse	53,3%	56,1%	54,7%
• Veineuse post phlébittique	20,0%	14,0%	17,1%
• Mixte	26,7%	29,8%	28,2%

• Données démographiques (suite)

Ulçère récurrent	66,7%	54,4%	60,7%
Ancienneté ulcère (mois)	12,1 ± 7,7	10,4 ± 7,1	11,2 ± 7,4
<i>Médiane</i>	12,0	8,0	10,0
Ancienneté ≥ 6 mois	58,3%	54,4%	56,4%
Ulçère stagnant	71,7%	64,9%	68,4%
Surface ulcère (cm²)	10,4 ± 8,4	11,4 ± 10,1	10,9 ± 9,3
<i>Médiane</i>	7,9	9,0	8,1
Surface ≥ 10cm ²	36,7%	45,6%	41,0%

Résultats exprimés en % ou en moyenne ± ET

Aucune différence significative (au seuil de 5%) n'a été détectée entre les groupes pour aucun des paramètres recueillis à l'inclusion.

La population se caractérise par une forte proportion de patients en surcharge pondérale.

À l'inclusion, tous les ulcères étaient détergés (pas de nécrose, 69 ± 28% de la surface couverte de tissu de granulation). Toutefois, leur ancienneté était importante (médiane de 10 mois, 56% datant de plus de 6 mois).

61% de ces plaies étaient récurrentes et la surface était ≥ 10 cm² dans 41% des cas et présentaient une peau péri-lésionnelle altérée dans 78% des cas.

Surtout, 68% de ces lésions étaient stagnantes (aucun signe évolutif favorable) ou se dégradait selon l'investigateur, en dépit d'une prise en charge locale et générale adéquates.

Globalement la population incluse dans cette étude peut être considérée comme étant une population de «patients difficiles» dont la plaie ne répondait pas ou peu aux traitements standards bien conduits.

> ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse de cette étude clinique a été menée en Intention de Traiter (ITT) sur la population totale. Les analyses complémentaires menées sur la

population «per protocole» sont superposables à la précédente.

> RÉSULTATS : Critère principal

L'évaluation planimétrique a été documentée par le médecin investigateur lors de chaque visite prévue au protocole. L'étude a été menée en intention de traiter (ITT) : aucun patient initialement randomisé n'a été exclu de l'analyse afin d'éviter tout risque de biais entraîné par les sorties d'études de quelque nature que ce soit (arrêt prématuré, non présentation

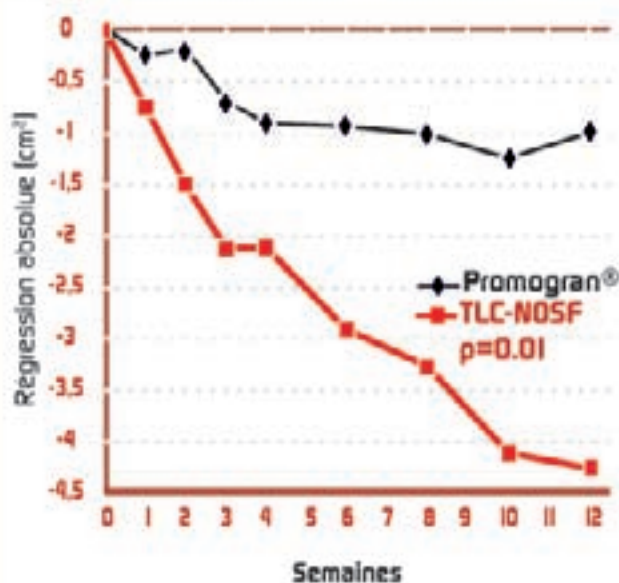
aux visites de suivi et absence de données concernant le critère principal de jugement).

Pour cette raison, en cas de sortie d'essai avant S12, l'analyse en ITT a pris en compte la dernière valeur planimétrique disponible, reportée jusqu'à S12.

• Évolution de la surface des plaies (réduction en cm²) à S12

	S4 (cm ²)	S8 (cm ²)	S12 (cm ²)
TLC-NOSF (N = 57)	-2,1	-3,2	-4,2
PROMOGRAN® (N = 60)	-0,9	-1,0	-1,0

p = 0,01

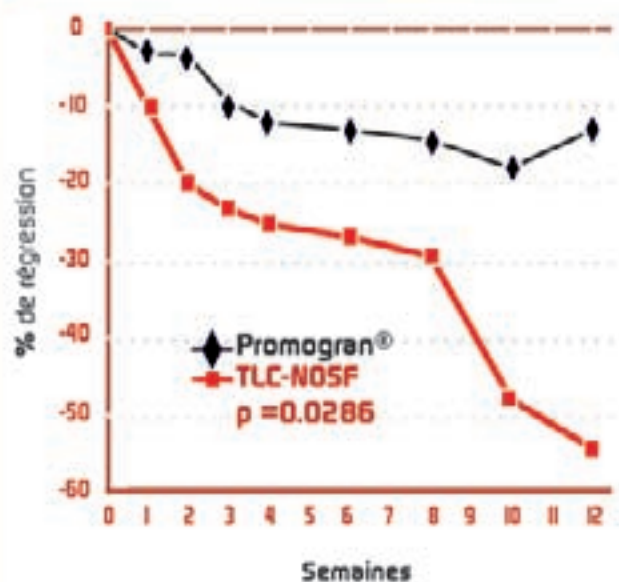


La réduction de la surface médiane des plaies sous traitement montre une différence statistiquement significative en faveur du pansement **TLC-NOSF** : la réduction de surface est de 4,2 cm² pour le pansement **TLC-NOSF** et de 1,0 cm² pour le Promogran® au terme du suivi (*p*=0,01).

• Évolution de la surface des plaies (en % de réduction) à S12

	S4 (cm ²)	S8 (cm ²)	S12 (cm ²)
TLC-NOSF (N = 57)	-25,2%	-29,4%	-54,4%
PROMOGRAN® (N = 60)	-12,1%	-14,4%	-13%

p = 0,0286



Au terme des 12 semaines de traitement, l'analyse en intention de traiter montre une réduction de la surface de la plaie avec **TLC-NOSF** de 54,4% versus 13% avec Promogran®, significative à *p*=0,0286 (test unilatéral non paramétrique).

> RÉSULTATS : Critères secondaires

Réduction de surface de la plaie supérieure ou égale à 40%

L'obtention d'une réduction de surface supérieure à 40% de la surface initiale (élément prédictif de la cicatrisation totale), a été recherchée. Elle est de 56% pour **TLC-NOSF** versus 35% pour Promogran® ($p = 0.022$).

La tolérance

Nombre d'événements indésirables locaux (EILs) et nombre de patients ayant présenté au moins un EI local.

	TLC - NOSF n = 57	PROMOGRAN® n = 60
EILs rapportés	16 chez 14 patients → 6 arrêts définitifs	27 chez 23 patients → 14 arrêts définitifs
Nature des EILs :		
• Douleur	4	12
• Irritation peau péri-ulcéreuse	7	8
• Surinfection	1	6
• Hyperbourgeonnement	4	1
Nombre d'EILs imputables au traitement de façon certaine	4	3

Six des EILs du groupe **TLC-NOSF** ont justifié un arrêt définitif du traitement versus 14 des EILs dans le groupe Promogran®.

Acceptabilité

L'acceptabilité a été évaluée à chaque changement de pansement par le personnel para-médical pendant toute la durée du traitement à l'essai pour l'ensemble des patients inclus.

L'acceptabilité du pansement **TLC-NOSF** a été jugée très bonne pour les items suivants :

- Facilité de pose,
- Facilité de retrait, douleur au retrait,
- Intensité de la douleur au retrait,
- Douleur entre deux changements,
- Intensité de la douleur entre deux changements,
- Durée de la douleur entre deux changements.

L'association d'une compression au pansement à l'essai est indispensable à une prise en charge optimale de l'ulcère de jambe. Au cours du suivi, une compression a été notée présente pour 90,6% des soins réalisés avec le pansement

TLC-NOSF et pour 96,6% des soins dans le groupe Promogran®. On note par ailleurs, que la nature de la compression utilisée est principalement une compression monocouche dans les deux groupes de traitement.

Fréquence de renouvellement

La durée moyenne du traitement est de 64 jours dans le groupe de traitement **TLC-NOSF** et de 58 jours dans le groupe de traitement Promogran®.

Le délai moyen entre deux soins est de 3,04 jours dans le groupe de traitement **TLC-NOSF** et de 2,97 jours dans le groupe de traitement Promogran® (p=ns).

Appréciation globale par les médecins investigateurs

Au terme du suivi, il a été demandé au médecin investigateur de donner son sentiment sur l'évolution de la plaie à l'étude.

Appréciation clinique de la plaie au terme du suivi

	TLC - NOSF n = 57	PROMOGRAN® n = 60
Cicatrisée	10 (17,5%)	8 (13,6%)
Améliorée	28 (49,1%)	19 (32,2%)
Stabilisée	7 (12,3%)	13 (22,0%)
Dégradation	12 (21,1%)	19 (32,2%)

Au terme du suivi, 66,6% des ulcères sont considérés améliorés ou cicatrisés dans le groupe **TLC-NOSF**

et 45,8% des ulcères sont considérés améliorés ou cicatrisés dans le groupe Promogran®.

> CONCLUSION / DISCUSSION

Cette étude clinique randomisée et menée en groupes parallèles avait pour objectif d'évaluer un nouveau pansement libérant un composé inhibiteur des métallo-protéases par rapport à un pansement contrôlé, le Promogran® (composé de collagène et de cellulose oxydée régénérée-OCR) sur une période maximale de suivi de 12 semaines, dans le traitement de l'ulcère veineux.

Le critère de jugement principal était la réduction (régression planimétrique) de la surface des plaies traitées au terme des 12 semaines de traitement.

En conclusion :

*Dans le traitement d'ulcères veineux (quelle que soit leur ancienneté), et en particulier en cas d'ulcères «difficiles» (car anciens et stagnants), l'utilisation du pansement **TLC-NOSF** permet une reprise du processus cicatriciel de ces plaies.*

Cet effet est statistiquement et cliniquement supérieur à celui observé avec une matrice de référence, le Promogran®.

*Par ailleurs, du fait des caractéristiques physiques du dispositif du pansement **TLC-NOSF**, son utilisation est plus simple et mieux acceptée que celle du Promogran®.*

À l'inclusion, les groupes étaient comparables, tant au niveau des caractères des patients que des plaies à l'étude. Tous ulcères confondus, l'ancienneté des ulcères était importante (médiane de 10 mois, 56% datant de plus de 6 mois), récurrents (61%) et la surface était supérieure à 10 cm² dans 41% des cas. Surtout, selon les cliniciens investigateurs, près de 70% de ces plaies étaient stagnantes (pas de signes d'évolution favorable) ou se dégradait (évolution péjorative) en dépit d'une prise en charge locale et générale adéquates.

Globalement, la population sélectionnée dans cette étude peut être considérée comme étant une population de «patients difficiles» dont la plaie était atone et ne répondait pas aux traitements standards bien conduits.

Lors de chaque évaluation médicale, le pourcentage des patients qui portaient effectivement leur compression a été de plus de 90%, sans différence entre les groupes.

Pour ce qui concerne le critère de jugement principal, la médiane de régression planimétrique a été de 4,2 cm² sous **TLC-NOSF** et de 1,0 cm² sous Promogran®, différence statistiquement significative (p=0,01) en faveur du pansement à l'étude.

En terme de pourcentage de réduction des plaies, celle-ci a été de 54,4% sous **TLC-NOSF** versus 13% pour Promogran, différence statistiquement significative en faveur du pansement à l'étude (p=0,0286).

De plus, tous ulcères confondus, la facilité de pose ou de retrait des pansements est apparue significativement meilleure dans le groupe traité par le dispositif **TLC-NOSF**.

Suite aux résultats de cette étude, l'analyse de l'impact médical et économique de **CELLOSTART** par le CEPS, autorité en charge de l'évaluation économique des produits de Santé, a conclu au rapport coût/efficacité favorable de **CELLOSTART** dans le traitement de l'ulcère de jambe (JO du 2 septembre 2008).

En conséquence, **CELLOSTART** est dorénavant inscrit sur la LPPR sous Nom de Marque avec un prix valorisé par rapport aux pansements hydrocellulaires standards.