

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉAVIS DE LA CNEDiMTS
17 Septembre 2013

CONCLUSIONS

MACROPLASTIQUE, Implant urétéral de polydiméthylsiloxane

Demandeur : Laboratoires Coloplast (France)

Fabricant : Uroplast BV (Pays Bas)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie Traitement du reflux vésico-rénal chez l'adulte
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'injection endoscopique dans le traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant et de l'adulte - l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie
Comparateurs retenus :	Chez l'enfant : l'implant urétéral de copolymère DEFLUX Chez l'adulte : la chirurgie ouverte
Amélioration du SR :	ASR niveau V chez l'enfant par rapport à DEFLUX ASR niveau V chez l'adulte par rapport à la chirurgie ouverte
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Etude Kim et Al., 2011 (réalisée chez l'enfant), étude mono centrique prospective randomisée ayant pour objectif la comparaison de l'efficacité et de la sécurité de deux agents de comblement (DEFLUX versus MACROPLASTIQUE) dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant. Cette étude a inclus au total 85 patients atteints d'un reflux persistant de grade II à V selon la classification internationale des reflux et des infections urinaires récidivantes (âge moyen de 34,5 mois, min.=2 ans, max.=15 ans, sex ratio : ♂/♀= 41/32). La durée de suivi était de 3 mois. 12 patients ont été perdus de vue au cours de l'étude soit un effectif final analysé de 73 patients (106 uretères affectés). Etude Moore et Bolduc, 2011 (réalisée chez des sujets de plus de 12 ans), étude mono centrique prospective non randomisée, ayant inclus 27 patients post pubertaires (âge médian de 23 ans [12-65], sex ratio ♂/♀=0,12) totalisant 41 uretères affectés de reflux vésico-rénal, dont 33 (80%) de grade I à II et 8 de grade III à V (20%). Les critères d'inclusion étaient un reflux vésico-rénal diagnostiqué par utéro-cystographie, âge > 12 ans, pyélonéphrite récurrente, historique de reflux vésico-rénal. La durée de suivi était de 3 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'injection doit être réalisée par un urologue doté de matériel endoscopique pédiatrique adapté lors de l'utilisation chez l'enfant.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement
Population cible :	La population cible de MACROPLASTIQUE ne peut être estimée précisément mais elle ne devrait pas être supérieure à 3600 patients par an chez l'enfant. Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population cible chez l'adulte. A titre informatif, la population rejointe globale est estimée au maximum à 1600 cas par an.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

NP1500, seringue pré-remplie de 1,5 ml (conditionnement enfant)

NP2500, seringue pré remplie de 2,5 ml (conditionnement adulte)

01.2. CONDITIONNEMENT

Seringues stériles, sans latex, embout luer adaptées à l'aiguille endoscopique. Conditionnement unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

- o Traitement du Reflux Vésico-Rénal (RVR) chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie .
- o Traitement du RVR chez l'adulte

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉ

La chirurgie de réimplantation urétérale

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

MACROPLASTIQUE est pris en charge par l'assurance maladie sous nom de marque suite à l'arrêté du 27 juillet 1999¹ (Journal officiel du 27 août 1999), faisant suite à 2 évaluations antérieures par la commission, respectivement en 2003² et en 2008³.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par AMTAC MEDIQA (n°0473), Royaume-Uni.

¹ Arrêté du 27 juillet 1999 modifiant le titre III du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux implants urogénitaux macroplastiques, publié au Journal Officiel de la République Française le 27 août 1999. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000000212094>

² Avis de la Commission du 21 Mai 2003 relatif à MACROPLASTIQUE, suspension injectable stérile de particules solides d'élastomère de silicone. HAS ; 2003 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_348944/fr/avisproduitsprestationspp020157pdf

³ Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_703040/fr/macropastique-cepp-1775

03.2. DESCRIPTION

MACROPLASTIQUE est un implant constitué de particules solides et irrégulièrement texturées (120-264 µm, taille moyenne 209 µm) d'élastomère de silicone médical (polydiméthylsiloxane) en suspension dans une solution d'hydrogel (polyvinylpyrrolidone).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

MACROPLASTIQUE est implanté, par injection endoscopique, sous le méat pathologique de l'abouchement de l'uretère dans la vessie, généralement au niveau du plan sous-muqueux et sous-méatique. Il permet de produire un soulèvement de la paroi urétérale empêchant un flux urinaire rétrograde et ainsi de recréer un système mécanique de valve anti-reflux des uretères.

03.4. ACTE ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux, l'acte associé à l'injection de DEFLUX correspond au code de la CCAM : JCLE004 « Injection sous-muqueuse intra-urétérale de matériel hétérologue, par endoscopie.»

04 SERVICE RENDU

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. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

En mai 2003², la Commission d'évaluation des produits et prestations avait donné un SR suffisant à MACROPLASTIQUE dans l'indication « traitement du reflux vésico-rénal primitif » avec une amélioration du service rendu modérée (ASR de niveau III) par rapport à la chirurgie. Cet avis était étayé par une étude, non publiée, multicentrique, rétrospective non contrôlée, d'effectif 464 patients, évaluant l'efficacité et la tolérance au traitement endoscopique du RVR, dans l'indication du traitement du reflux vésico-rénal en première et en deuxième intention.

Dans son avis du 14 Octobre 2008³, la CEPP s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR modéré (niveau III) dans la stratégie thérapeutique, sur la base de 15 études fournies dans le dossier :

- Un essai comparatif randomisé comparant l'efficacité de DEFLUX et de MACROPLASTIQUE, chez 72 enfants suivis pendant 12 mois⁴.
- Trois essais comparatifs rétrospectifs :
 - Un essai comparant MACROPLASTIQUE au TEFLON et au collagène sur 101 enfants évalués à trois mois postopératoires⁵.

⁴ Oswald J, Riccabona M, Lusuadi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. Urology. 2002; 60(5): 894-897

⁵ Pelletier AK, Anderson PA, Schwarz RD. Comparison of different substances for subureteric injection in the management of vesicoureteric reflux in children. Can J Urol. 2005 ; 12(4):2774-2777

- Un essai comparant MACROPLASTIQUE à la réimplantation urétérale chez 180 enfants souffrant de reflux vésico-rénal (RVR) de faible grade (I à III), suivis durant 1 an⁶.
- Un essai comparant MACROPLASTIQUE à la réimplantation urétérale chez 49 enfants souffrant de RVR de faible grade sur des systèmes dupliqués, suivis durant 1 an⁷.
- Onze études observationnelles :
 - 6 études sur l'efficacité de MACROPLASTIQUE chez l'enfant. Celles-ci ont inclus entre 32 et 477 patients, avec un suivi moyen variant entre 14 mois et 5 ans.
 - 3 études sur l'efficacité de MACROPLASTIQUE chez l'adulte : 30 femmes en âge de procréer suivies durant 26 mois, 19 insuffisants rénaux chroniques suivis durant 7 mois et 15 adultes souffrant de vessie neurologique suivis durant 28 mois.
 - Une étude analysant les échecs de MACROPLASTIQUE chez 60 enfants⁸
 - Une étude analysant les facteurs pronostiques du succès du traitement endoscopique chez 232 enfants consécutifs⁹.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Sept études spécifiques ont été fournies dans le dossier :

- o Deux études prospectives comparatives DEFLUX contre MACROPLASTIQUE (1 réalisée chez l'enfant, 1 réalisée chez l'adulte).
- o Trois études rétrospectives n'ont pas été retenues pour leur faible qualité méthodologique^{10,11,12}.
- o Deux études rétrospectives, n'ont pas été retenues car elles ne renseignaient pas sur l'intérêt spécifique du dispositif MACROPLASTIQUE^{13,14}.

L'étude Kim¹⁵ et Al., 2011 (réalisée chez l'enfant), étude mono centrique prospective randomisée ayant pour objectif la comparaison de l'efficacité et de la sécurité de deux

⁶ Aboutaleb H, Bolduc S, Upadhyay J, Farhat W, Bağli DJ, Khoury AE. Subureteral polydimethylsiloxane injection versus extravesical reimplantation for primary low grade vesicoureteral reflux in children: a comparative study. J Urol 2003 ; 169 :313-6

⁷ Aboutaleb A., Bolduc S., Khoury AE., Upadhyay J, Bağli DJ, Farhat W. Polydimethylsiloxane injection versus open surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in complete duplex systems. J Urol. 2003; 170:1563-1585

⁸ Kouamé BD, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M. [Failures of endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux in children using Macroplastique]. Prog Urol. 2005 ; 15(2):291-295

⁹ Lorenzo AJ, Pippi Salle JL, Barroso U, Cook A, Grober E, Wallis MC, et al. What are the most powerful determinants of endoscopic vesicoureteral reflux correction? Multivariate analysis of a single institution experience during 6 years. J Urol. 2006 ; 176(4 Pt 2):1851-1855

¹⁰ Dirim A, Hasirci E, Turunc T, Aygun C, Ozkardes H. Single injection results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-bulking substances in patients with end stage renal failure. J Endourol. 2011;25(5):831-5

¹¹ Bae YD, Park MG, Oh MM, Moon du G. Endoscopic Subureteral Injection for the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children: Polydimethylsiloxane (Macroplastique(R)) versus Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer (Deflux(R)). Korean J Urol. 2010 ;51(2):128-31

¹² Stredele RJ, Dietz HG, Stehr M. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: comparison of different bulking agents. J Pediatr Urol. 2013 ; 9(1):71-6.

¹³ Bartoli F, Niglio F, Pastore V, Campanella V, Leggio S, Aceto G et Al. Polydimethylsiloxane (macroplastique®) injection for vesicoureteral reflux in duplex ureters: a comparison with single renal systems. J Pediatr Urol. 2011 ; 7(5):516-9

¹⁴ Basok EK, Yildirim A, Atsu N, Gocer S, Tokuc R. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polydimethylsiloxane in adults: do location and appearance of the ureteric orifice have a role in the success rates? Urol Int. 2008;80(3):279-82

¹⁵ Kim SO, Shin BS, Hwang IS, Hwang EC, Oh KJ, Jung SI. Clinical efficacy and safety in children with vesicoureteral reflux of a single injection of two different bulking agents--polydimethylsiloxane (Macroplastique) or dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux): a short-term prospective comparative study. Urol Int. 2011;87(3):299-303

agents de comblement (DEFLUX versus MACROPLASTIQUE) dans le traitement du RVR chez l'enfant. Cette étude a inclus au total 85 patients atteints d'un reflux persistant de grade II à V selon la classification internationale des reflux et des infections urinaires récidivantes. La durée de suivi était de 3 mois. 12 patients ont été perdus de vue au cours de l'étude soit un effectif final analysé de 73 patients (106 uretères affectés). Les patients étaient âgés de 2 à 15 ans (avec un âge moyen de 34,5 mois et sex ratio : Garçon/Fille = 41/32).

L'intervention était considérée comme un succès lors de la disparition du reflux ou par un retour à un RVR de grade I.

Le taux de succès rapporté était de 48/55 uretères traités dans le groupe MACROPLASTIQUE et 43/51 uretères traités dans le groupe DEFLUX, sans différence significative entre les deux groupes.

Les effets indésirables graves rapportés dans cette étude sont 5 cas d'infections urinaires (3 cas avec MACROPLASTIQUE et 2 cas avec DEFLUX) accompagnées pour 2 cas de RVR persistants de grade élevé.

Les résultats de cette étude sont détaillés en annexe.

L'étude Moore et Bolduc¹⁶, 2011 (réalisée chez des sujets de plus de 12 ans), étude mono centrique prospective non randomisée, ayant inclus 27 patients post pubertaires (âge médian de 23 ans [12-65], sex ratio ♂/♀=0,12) totalisant 41 uretères affectés de RVR, dont 33 (80%) de grade I à II et 8 de grade III à V (20%). 13 patients (totalisant 18 uretères dont 11 de grade I à II et 7 de grade III à IV) ont été traités par MACROPLASTIQUE. Les critères d'inclusion étaient un RVR diagnostiqué par urocytographie, âge > 12 ans, pyélonéphrite récurrente, historique de RVR. La durée de suivi était de 3 mois.

L'objectif de cette étude était l'évaluation de l'efficacité de l'injection urétéro-vésicale dans le traitement du RVR. Les deux dispositifs différents injectés étaient DEFLUX et MACROPLASTIQUE. Le critère primaire était le taux de succès chirurgical de l'intervention (disparition du RVR) évalué par urocytographie à 3 mois post-opératoire, le critère secondaire l'étude des effets indésirables de cette technique.

Les résultats cliniques ont fait état d'un traitement efficace à trois mois pour 24 patients/27 (38 uretères /41) à la première injection, pour les deux dispositifs étudiés.

Le groupe traité par MACROPLASTIQUE ayant eu un traitement efficace à 100% dès la première injection. Le groupe traité par DEFLUX a totalisé trois échecs de traitement à la première injection. L'effet curatif désiré a été obtenu chez ces trois patients par une seconde injection endoscopique du même produit.

Le faible nombre de patients inclus, la faible représentativité des reflux vésico-rénaux de grade ≥ 3 , le caractère non randomisé de l'étude (allocation du traitement selon le choix du chirurgien au moment de l'implantation), l'hétérogénéité des causes ayant conduit au RVR limitent l'interprétation de cette étude.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Au total, 11 incidents de matériovigilance, dont 8 ayant nécessité un traitement chirurgical, ont été signalés sur les cinq dernières années en Europe :

- o 1 ulcération au niveau de l'implant ayant entraîné sa résection par voie endoscopique

¹⁶ Moore K, Bolduc S. Treatment of vesicoureteral reflux in adults by endoscopic injection. Urology. 2011;77(6):1284-7

- o 9 obstructions urétérales au niveau de l'implant dont 7 ont conduit à une intervention chirurgicale et 2 ont récupéré spontanément ou sous traitement médical.
- o 1 calcification au niveau de l'implant, 7 ans après implantation ayant conduit à un retrait chirurgical.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives à MACROPLASTIQUE ont été fournies. Au final, la Commission a considéré que ces données complémentaires ne remettaient pas en cause son précédent avis.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Chez l'enfant :

L'antibioprophylaxie a pour objectif de prévenir les complications infectieuses du reflux et leurs éventuelles conséquences parenchymateuses jusqu'à ce que le reflux disparaisse (spontanément ou après chirurgie) ou jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge suffisant pour que les éventuelles infections urinaires n'aient plus de conséquences néfastes, même si le reflux persiste.

En terme de traitement du reflux vésico-rénal, la réimplantation urétérovésicale est une option. Cependant, ce traitement chirurgical reste invasif avec une durée moyenne d'hospitalisation de l'ordre d'une semaine (données PMSI). En raison de son caractère moins invasif, le traitement par injection endoscopique peut être considéré comme une alternative à la chirurgie ouverte. Ce type de traitement ne compromet pas les résultats si une chirurgie ouverte s'avère nécessaire..

Les recommandations actualisées de l'American Urological Association (AUA) en 2010¹⁷ et l'European Association of Urology (EAU) en 2012¹⁸ sont disponibles. Celles-ci préconisent l'injection endoscopique chez l'enfant pour le traitement du reflux vésico-rénal (RVR) dans certaines situations, en fonction des facteurs de risque tels que l'âge, les antécédents d'infections urinaires fébriles ou la sévérité du reflux.

Les recommandations américaines recommandent notamment l'injection endoscopique chez les enfants de plus de 1 an sous antibioprophylaxie et ayant des infections urinaires fébriles récidivantes¹⁷.

Par ailleurs, dans les recommandations européennes¹⁸ il est précisé que le traitement du RVR reste controversé sur le choix du traitement chirurgical (endoscopie ou chirurgie ouverte). Il est cependant précisé que «en fonction du grade du reflux et de la présence de lésions rénales, tous les patients diagnostiqués dans la première année de vie devraient être traités initialement par antibioprophylaxie. Durant la petite enfance le risque de développer de nouvelles lésions rénales est élevé. Un traitement antibiotique devra être rapidement initié en cas d'infection fébrile récidivante. Chez les patients avec de fréquentes récidives d'infection urinaire fébrile, ne correction définitive du reflux par chirurgie ou par injection endoscopique est le traitement à privilégier».

Chez l'adulte :

L'antibioprophylaxie permet de limiter les risques d'infection urinaire et rénale liés au RVR. Néanmoins, il ne traite pas le reflux lui-même, et contrairement à ce qui peut être observé chez l'enfant avec la croissance, il n'y a pas de disparition spontanée du reflux à attendre chez l'adulte.

¹⁷ American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2010. American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2010.

<http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/vur2010/AuthorsAndSummaryReport.pdf>

¹⁸ European Association of Urology. EAU Guideline on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012; 62:534-42. [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(12\)00643-4/pdf/EAU+Guidelines+on+Vesicoureteral+Reflux+in+Children](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)00643-4/pdf/EAU+Guidelines+on+Vesicoureteral+Reflux+in+Children)

En matière de traitement du reflux vésico-rénal, la réimplantation urétérovésicale reste le traitement de référence avec un taux de succès de l'ordre de 98%. Cependant, ce traitement chirurgical reste invasif avec une durée moyenne d'hospitalisation de l'ordre d'une semaine (données PMSI). Malgré un taux de succès moindre, mais en raison de son caractère moins invasif et de sa faible morbidité comparée au traitement chirurgical, le traitement par injection endoscopique peut être considéré comme une alternative à la chirurgie ouverte et être proposée avant celle-ci.

La Commission considère que l'injection endoscopique sous muqueuse et sous-méatique d'agents de comblements, a un intérêt thérapeutique dans le traitement du RVR chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie et dans le traitement du RVR chez l'adulte

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERÊT DU PRODUIT

Au final, la Commission estime que MACROPLASTIQUE a un intérêt thérapeutique dans le traitement du RVR chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie et dans le traitement du RVR chez l'adulte

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Le RVR est une anomalie fréquente chez l'enfant entraînant des complications à court, moyen et long terme :

- o A court terme : infections urinaires non fébriles, infections urinaires fébriles nécessitant des hospitalisations itératives de l'enfant, un traitement antibiotique par voie parentérale, un absentéisme scolaire répété.
- o A moyen terme : cicatrices rénales, séquelles des infections ascendantes.
- o A long terme : développement d'une néphropathie de reflux qui surajoute des cicatrices post-infectieuses acquises aux lésions dysplasiques préexistantes, pouvant aboutir à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale en raison d'une réduction du capital néphronique et pouvant entraîner à terme dialyse et greffe rénale.

Beaucoup moins fréquent chez l'adulte, le RVR est également mieux toléré. Son traitement est recommandé chez des patients symptomatiques (douleur à la miction, infections urinaires fébriles récidivantes et rapprochées), notamment chez :

- o la femme jeune en âge de procréer afin d'éviter des pyélonéphrites susceptible d'avoir avec des conséquences sur le développement du fœtus, durant une grossesse.
- o les patients insuffisants rénaux chroniques en prétransplantation
- o les patients avec une dysfonction vésicale neuropathique

Le reflux vésico-rénal est susceptible d'entraîner des complications graves.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La fréquence du reflux vésico-rénal évolue en fonction de l'âge¹⁹ du patient.

¹⁹ Averous M, Biserte J, Dore B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte. Prog Urol. 1998 ; 8 : 663 - 941.

Son incidence est estimée à 70% chez l'enfant de moins de 1 an, entre 25 et 30% chez les enfants de 1 à 4 ans et à 15% chez l'enfant de 5 à 12 ans. Chez l'adulte, l'incidence est de 5,2%. Le reflux primitif peut disparaître spontanément. Le taux annuel de disparition spontanée est de 30% (tous grades confondus). Les chances de disparition sont maximales au cours des deux premières années après le diagnostic.

Le grade du reflux est le principal facteur pronostique d'une disparition du reflux. A 5 ans, les chances de disparition spontanée sont de :

- 80 à 90 % pour les grades I et II,
- 40 à 50% pour le grade III,
- 20 à 40% pour le grade IV.
- Le taux de disparition des reflux de grade V a été rarement étudié car dans la plupart des séries un tel reflux est une indication chirurgicale.

La présence d'une néphropathie de reflux diminue les chances de disparition. De manière globale, l'incidence du RVR primitif est estimée à 1% chez l'enfant.

04.2.3. IMPACT

MACROPLASTIQUE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le traitement du RVR a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et de la gravité des complications de cette pathologie.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de MACROPLASTIQUE est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie
- traitement du reflux vésico-rénal chez l'adulte

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'injection doit être réalisée par un urologue doté de matériel endoscopique pédiatrique adapté lors de l'utilisation chez l'enfant.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Chez l'enfant : l'implant urétéral de copolymère DEFLUX

Chez l'adulte : la chirurgie ouverte

06.2. NIVEAUX D'ASR

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir une supériorité de MACROPLASTIQUE par rapport à DEFLUX chez l'enfant. Aucune étude clinique n'est disponible pour comparer MACROPLASTIQUE à la chirurgie ouverte.

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à DEFLUX chez l'enfant
- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à la chirurgie ouverte chez l'adulte en l'absence de données cliniques.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

En l'absence de données épidémiologiques, la population cible du traitement du reflux vésico-rénal par injection endoscopique chez des enfants avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie est difficile à estimer.

D'après les données du PMSI, 6545 reflux ont été diagnostiqués en 2012, tous âges confondus. Il faut prendre en compte que cette incidence concerne les adultes et les enfants. L'incidence du reflux chez l'adulte étant de l'ordre de 5% (cf. 04.2.2 épidémiologie) on peut considérer que les données du PMSI concernent essentiellement l'enfant.

Le reflux vésico-rénal peut disparaître spontanément. Dans son rapport, l'Association Française d'Urologie précise que les chances de disparition spontanée sont maximales dans les deux premières années qui suivent le diagnostic et recense un pourcentage global de disparition sur le long terme (> 4 ans) de l'ordre de 45%.

Le nombre d'enfants candidats à la chirurgie endoscopique ou ouverte est estimé à environ 3600 patients par an.

Le nombre d'adultes candidats à la chirurgie endoscopique ou ouverte ne peut être estimé. A titre d'information, les ventes de MACROPLASTIQUE dans les indications de la LPPR, pour le conditionnement adulte (2,5 ml) ont été de 594 unités en 2011.

A titre informatif, pour le traitement du RVR (endoscopie et chirurgie ouverte), le nombre d'actes réalisés en 2012, sans distinction de l'âge des patient, dans les bases de données des établissements publics et du privés est :

		Nombre d'actes	
JCLE004	Injection sousmuqueuse intra-urétérale de matériel hétérologue, par endoscopie	1594	Total traitement endoscopique : 1594
JCEA 002	Réimplantation urétérovésicale unilatérale avec création de montage antireflux, par abord direct	502	Total Chirurgie ouverte : 958
JCEA001	Réimplantation urétérovésicale bilatérale avec création de montage antireflux, par abord direct	456	

Il faut tenir compte du fait qu'un même patient peut se voir proposer une deuxième voire une troisième injection endoscopique en cas d'échec de la précédente et avant un recours à la chirurgie ouverte.

La population cible de MACROPLASTIQUE ne peut être estimée précisément mais elle ne devrait pas être supérieure à 3600 patients par an chez l'enfant. Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population cible chez l'adulte. A titre informatif, la population rejointe globale est estimée au maximum à 1600 cas par an.

ANNEXE Données cliniques

Référence	Etude monocentrique contrôlée randomisée KIM et al. Clinical Efficacy and Safety in children with vesicoureteral reflux of a single injection of two different bulking agents- polydimethylsiloxane (Macroplastique) or Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer (Deflux) : A short-term Prospective Comparative Study, Urologia Internationalis, 2011; 87: 299-303
Type de l'étude	Etude monocentrique contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Entre janvier 2007 et décembre 2009
Objectif de l'étude	Comparer à 3 mois l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'une injection unique d'agents de comblement (DEFLUX et MACROPLASTIQUE) chez des enfants atteints de reflux vésico-rénal (RVR)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Présence d'un reflux persistant de grade II à V - Infections urinaires récidivantes Critères de non inclusion : - Reflux secondaire, - Infection urinaire au moment de l'injection, - Antécédent de réimplantation chirurgicale, - Vessie neurogène.
Cadre et lieu de l'étude	Corée du sud
Produits étudiés	MACROPLASTIQUE (implant urétéral de polydiméthylsiloxane) DEFLUX
Critère de jugement	Le critère principal de jugement n'est pas clairement défini dans la publication. Les résultats sont rapportés en termes de guérison (absence de reflux) et de succès. Le taux de succès étant défini par l'absence de RVR ou un RVR de grade I,
Taille de l'échantillon	85 patients
Méthode de randomisation	Randomisation simple selon un ratio 1 :1 Méthode de randomisation non précisée
Méthode d'analyse des résultats	Test du Chi2
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	73 enfants analysés (32 filles et 41 garçons)/106 uretères - injection de MACROPLASTIQUE : 37 patients (55 uretères) - injection de DEFLUX : 36 patients (51 uretères) Au total, 12 enfants ont été perdus de vue (5 dans le groupe MACROPLASTIQUE et 7 dans le groupe DEFLUX)
Durée du suivi	La durée moyenne de suivi était de 16,2 [4-19] mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			MACROPLASTIQUE (n = 37 patients/55 uretères)	DEFLUX (n = 36 patients/51 uretères)				
	Age	<2 ans	10	12				
		≥ 2 ans	27	24				
	sexe	garçon	17	24				
		filles	20	12				
	latéralité	unilatérale	19	21				
		bilatérale	18	15				
	Grade du reflux	I	18	16				
II		13	10					
III		14	17					
IV		10	8					
Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion								
Résultats inhérents au critère de jugement	Résultats par grade de sévérité : Comparaison à 3 mois de suivi L'unité statistique prise en compte pour les résultats est l'uretère et non le patient, soit 106 uretères. Le critère principal de jugement n'est pas clairement défini dans la publication.							
	Grade RVR	MACROPLASTIQUE			DEFLUX			
		Diminution au Grade I	Guérison (absence de RVR)	Taux de succès (absence de RVR et grade I)	Diminution au Grade I	Guérison (absence de RVR)	Taux de succès (absence de RVR et grade I)	
		II	3	14	17	1	14	15
		III	3	9	12	2	7	9
		IV	2	10	12	8	5	13
	V	2	5	7	4	2	6	
	Une différence significative entre les deux groupes est rapportée en termes de taux de guérison. Le taux de succès après injection de MACROPLASTIQUE et de DEFLUX était de 48/55 versus 43/51 respectivement. Ce taux de succès se définit par l'absence de RVR ou un RVR de Grade I. La différence entre les deux groupes n'était pas significative.							
	Trois cas d'infections urinaires postopératoires avec MACROPLASTIQUE et deux cas avec DEFLUX étaient rapportés. Parmi ces cas, deux avaient un RVR persistant de grade élevé.							
	Critère principal de jugement non défini. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé a priori et résultats à court terme (trois mois).							