

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 décembre 2013

CONCLUSIONS

TUTOPATCH, renfort de paroi biologique

Demandeur : TUTOGEN MEDICAL France

Fabricant : TUTOGEN MEDICAL GmbH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	Réparation ou renfort pariétal lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de TUTOPATCH.

Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> : Une étude multicentrique prospective randomisée relative à TUTOMESH. Cette étude avait pour objectif de comparer le traitement de hernies inguinales, de hernies ombilicales et d'événtrations par pariétorraphie simple versus réparation pariétale renforcée par TUTOMESH, lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé. 134 patients ont été inclus dans 20 centres français et suivis pendant 1 an. <u>Données spécifiques</u> : Aucune étude relative à TUTOPATCH n'a été fournie.
------------------------	--

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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. MODELES ET REFERENCES

TUTOPATCH 140 mm x 200 mm (référence 68366)
TUTOPATCH 120 mm x 160 mm (référence 68355)
TUTOPATCH 80 mm x 110 mm (référence 68367)
TUTOPATCH 60 mm x 140 mm (référence 68362)
TUTOPATCH 70 mm x 80 mm (référence 68354)
TUTOPATCH 60 mm x 80 mm (référence 68353)
TUTOPATCH 50 mm x 110 mm (référence 68360)
TUTOPATCH 40 mm x 100 mm (référence 68352)
TUTOPATCH 40 mm x 50 mm (référence 68351)
TUTOPATCH 30 mm x 40 mm (référence 68358)
TUTOPATCH 20 mm x 100 mm (référence 68357)
TUTOPATCH 20 mm x 30 mm (référence 68350)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Double emballage stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Réparation ou renfort pariétal lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est la réparation pariétale simple (sans renforcement).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par LGA Intercert GmbH n° 1275, Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif TUTOPATCH est une prothèse biologique de renforcement pariétal non perforée. Il est constitué de fibres de collagène non réticulé de péricarde bovin formant une membrane.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La bioprothèse TUTOPATCH a un rôle de renforcement pariétal en chirurgie digestive. Elle vise à compenser la défaillance musculo-aponévrotique et agit comme une trame ou matrice supportant le tissu lors de sa reconstruction. Au fur et à mesure de la cicatrisation, l'implant est progressivement remplacé par le tissu conjonctif du patient.

03.4. ACTES

La pose de TUTOPATCH a lieu lors de la réalisation d'actes thérapeutiques effectués en chirurgie générale, digestive ou viscérale, septiques ou potentiellement septiques pouvant nécessiter un renfort pariétal. Ces actes sont inscrits à la CCAM.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Eléments non retenus :

Les abstracts (Simon S et al, Koziol D et al, Lindemann M et al, Post et al), extraits de posters (Urbach V et al.) et rapports de cas (Yavuz N et al.) n'ont pas été retenus du fait de leur faible niveau de preuve.

L'étude de cohorte Van Thuil et al¹ n'a pas été retenue car l'indication traitée (omphalocèle et gastrocèle chez 29 patients nouveaux nés) était différente de celle revendiquée dans le dossier.

Eléments retenus :

Les éléments de preuve s'appuient sur une étude multicentrique prospective randomisée relative à TUTOMESH², membrane de même structure que TUTOPATCH mais perforée.

¹ Van Tuil C, Saxena AK, Willital GH. Experience with management of anterior abdominal wall defects using bovine pericard. Hernia. 2006 mars;10(1):41-7.

² Rapport d'étude TUTOMESH

- Etude Tutomesh²

Cette étude multicentrique prospective randomisée avait pour objectif de comparer le traitement de hernies inguinales, de hernies ombilicales et d'éventrations par pariétorraphie simple (groupe A) ou réparation pariétale renforcée par TUTOMESH (groupe B), lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.

Les patients inclus devaient avoir une éventration ou une hernie compliquée contre-indiquant l'utilisation de prothèse non résorbable : éventration infectée ou à potentiel septique élevé, récurrence d'éventration avec problème de cicatrisation cutanée, éventration nécessitant une adhésiolyse intestinale importante.

Méthodologie :

Le critère principal était le taux de complications post-opératoires précoces (taux de récurrence de hernie et/ou complication infectieuse à 30 jours). Ce critère est composite et inclut 6 types de complications regroupées en 2 grandes catégories : infectieuses (infection sous-cutanée, péritonite, perforation digestive, choc septique) ou pariétales (récurrence précoce, éviscération).

Les critères secondaires étaient :

- le taux de survenue d'infection à 1 an,
- le taux de récurrence de hernie ou d'éventration à 1 an,
- la qualité de vie, évaluée à 1 mois, 6 mois et à 1 an par le questionnaire SF-12.
- la douleur, mesurée par EVA à 1 mois, 6 mois, 1 an.
- l'impact socio-économique à 1 mois, mesuré par les coûts directs et indirects engendrés par les hospitalisations, soins médicaux, consultations, arrêt du travail, dans chaque groupe.

Le critère principal et le taux de survenue d'infection et/ou de récurrence à 1 an ont été analysés en Intention de Traiter (ITT), à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier en comparant les deux bras de l'étude par un test du log-rank.

L'évolution de la douleur a été analysée par analyse de variance avec mesures répétées.

Le questionnaire de qualité de vie SF-12 a été exploité par un score global et les scores de sous-échelles, comparés entre les 2 groupes par un test de Student.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque $\alpha=0,05$ et bilatéraux.

Le nombre de patients nécessaire a été estimé en faisant l'hypothèse de la survenue de 30% de complications à 30 jours dans le groupe pariétorraphie simple (groupe A) (d'après les données de la littérature³), de 10% de complications attendues dans le groupe TUTOMESH (groupe B), soit 62 patients par groupe (en prenant $\alpha=5\%$ et une puissance de 80%, dans le cas d'une hypothèse alternative bilatérale). En faisant l'hypothèse de 10% de perdus de vue, le nombre de patients à inclure était de 68 patients par groupe.

La randomisation était stratifiée par centre en per opératoire à l'aide d'enveloppes de randomisation à tirer par numéro croissant.

Résultats :

134 patients ont été inclus dans 20 centres entre janvier 2009 et octobre 2010 (groupe A : 65 patients, groupe B : 69 patients).

- Caractéristiques des patients :

Lors du bilan pré-opératoire, les caractéristiques des deux groupes étaient comparables.

Cinquante patients (77%) dans le groupe A et 48 patients (70%) dans le groupe B avaient un antécédent ou une pathologie en rapport avec la hernie ou éventration traitée lors de l'étude, en majorité de type chirurgicale (71%). Dans chaque groupe, la majorité des patients

³ Scott Helton et al. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. Arch Surg.2005;140:549-562

présentaient des signes potentiels d'infection pré-opératoire (92,31% vs 86,96% respectivement). La fréquence des occlusions intestinales était de 26% (17 patients) dans le groupe A et de 34% (24 patients) dans le groupe B (différence non significative).

Des prélèvements microbiologiques per-opératoires au niveau de la zone suspecte d'infection ont été effectués chez 36 patients (56%) dans le groupe A et 51 patients (74%) du groupe B (différence significative). Ces prélèvements se sont révélés positifs chez 12 patients (33%) vs 13 patients (26%).

En per-opératoire, la proportion de patients ayant eu une réparation du tube digestif ou un drainage était plus importante dans le groupe B mais les différences n'étaient pas significatives. La proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie était de 78% vs 84%.

- Critère principal :

Dix (10) patients sont sortis de l'étude avant le 1^{er} mois postopératoire (pour 4, les données étaient incomplètes, parmi les 6 autres : 5 décès, 1 retrait de consentement).

L'analyse en ITT montre qu'à 30 jours, une récurrence et/ou une infection étaient survenues chez 20/65 patients (groupe A) vs 14/69 (groupe B). Le Hazard Ratio calculé était de $HR=0,667$ [0,337 ; 1,321], $p=0,245$. La différence n'était pas significative entre les deux groupes.

- Critères secondaires :

A 1 an, 120 patients étaient toujours suivis.

- Taux de récurrence et/ou infection à 1 an :

Les patients n'ayant pas récidivé étaient censurés à la date de leurs dernières nouvelles. Aucune infection n'a été rapportée après le 30^{ème} jour.

A 1 an, 20 complications étaient survenues dans le groupe A (65 patients) vs 14 dans le groupe B (69 patients). Le Hazard Ratio calculé était de : $HR=0,667$, IC95% [0,337-1,321], $p=0,245$. Il n'y avait pas de différence significative entre les survies sans complications des deux groupes de réparation pariétale.

- Douleur : il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

- Qualité de vie : le questionnaire a été rempli par 63% des patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

- Impact socio-économique: il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les nombres de jours passés dans les différents services au cours du 1^{er} mois après l'intervention.

Cette étude ne rapporte pas de différence significative en termes de complications postopératoires (récurrences et/ou infections) à 30 jours par rapport à la réparation pariétale simple.

Elle comporte par ailleurs des insuffisances méthodologiques. Le critère de jugement n'est pas discriminant ; ces deux techniques de réparation devraient être comparées par leur taux de récurrence, le bénéfice théorique attendu de TUTOMESH étant d'éviter les récurrences sans augmenter le taux de complications infectieuses.

Enfin, les caractéristiques des patients ne sont pas suffisamment précisées, notamment l'importance de la contamination initiale et la taille du défaut pariétal justifiant l'utilisation d'un renfort.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique à TUTOPATCH n'a été fournie par le demandeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Aucune donnée de matériovigilance concernant TUTOPATCH n'est rapportée par le demandeur.

Au total, seule une étude non spécifique de TUTOPATCH a été fournie pour soutenir la demande. Cette étude ne permet pas d'établir l'efficacité de TUTOPATCH. Les résultats ne permettent du reste aucune conclusion quant à l'efficacité de l'implant évalué (TUTOMESH) par rapport à la stratégie comparée (pariétorraphie simple). Cette étude avait par ailleurs des insuffisances méthodologiques, notamment l'absence de discrimination du critère de jugement principal et l'imprécision des caractéristiques des patients.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'y a pas d'alternative au traitement chirurgical pour le traitement d'une hernie abdominale ou une éventration.

Deux techniques sont possibles :

- sans pose d'implant, par raphie. Elle consiste à refermer la paroi abdominale par simple suture bord à bord ou en deux plans avec plastie. Cette technique expose à un risque élevé de récides (25 à 50 %)⁴ ;
- chirurgie sans tension, avec pose de renfort de paroi, par abord direct ou par laparoscopie. Cette technique expose à un risque de récides moins élevé⁴. La fixation de l'implant est réalisée par des sutures, des agrafes ou des tackers. Le site d'implantation de la prothèse peut être extrapéritonéal ou intrapéritonéal en fonction de l'implant posé.

L'utilisation d'implants de renfort de paroi permet de diminuer le risque de récide dans ce type de chirurgie, de 13% sans renfort à 1,5% avec renfort⁴.

La pose d'une prothèse non résorbable est cependant contre-indiquée lors des interventions chirurgicales en milieu septique ou potentiellement contaminé. Chez ces patients, la stratégie de référence est donc la chirurgie sans renforcement pariétal non résorbable, mais souvent sous couvert d'un renfort intrapéritonéal résorbable. Leur taux de récide est donc plus élevé : 10-15% vs 37-50% pour une éventration, 2% vs 5% pour une hernie inguinale⁵. Dans ces situations, l'utilisation de prothèses à résorption rapide permet une réparation sous couvert d'un renfort le temps de traiter l'infection, pouvant laisser le temps d'une guérison du sepsis en vue d'une cure définitive avec mise en place d'une prothèse non résorbable dans un second temps. Ces prothèses à résorption rapide permettent d'obtenir une cicatrisation même en milieu septique en limitant les risques d'éviscération et d'éventration précoces. Elles n'ont pas pour but d'assurer une réparation solide et définitive bien que cela puisse se produire.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du renfort de paroi biologique TUTOPATCH dans la stratégie thérapeutique de réparation pariétale en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'en l'absence de données spécifiques, l'intérêt de TUTOPATCH dans le renfort pariétal lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé ne peut être déterminé.

⁴ Evaluation des implants de réfection de paroi, de suspension et d'enveloppement en chirurgie digestive et dans les indications spécifiques à la chirurgie pédiatrique. Rapport HAS, 2008:1- 14.

⁵ McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. Arch Surg. 1998 sept;133(9):974-8.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les hernies se définissent comme l'issue des viscères abdominaux ou pelviens, hors des parois de l'abdomen par un point faible anatomique appelé orifice herniaire. Elles peuvent se situer à différents niveaux (ombilicale, crurale, inguinale), d'origine congénitale ou acquise.

L'événtration est une lésion de la paroi abdominale à travers une plaie opératoire conduisant à une perte de substance pariétale avec protusion des viscères à l'intérieur du sac péritonéal. Une complication majeure est l'étranglement herniaire, pouvant conduire à une occlusion intestinale aiguë engageant le pronostic vital du patient (taux de mortalité de 25%)⁶.

Ces défauts de la paroi abdominale sont difficiles à traiter et peuvent récidiver chroniquement. La réparation des hernies à l'aide de renforts de paroi non résorbables réduit ce risque de récurrence, mais peut être source d'autres complications telles que la formation de fistules, les infections aiguës ou chroniques liées à la colonisation bactérienne de la prothèse, les douleurs abdominales chroniques.

Les pathologies concernées par la mise en place d'un implant de réfection pariétale peuvent engager le pronostic vital. Les récurrences et complications des hernies et événtrations nécessitent des réinterventions complexes et coûteuses et sont sources d'une dégradation de la qualité de vie des patients.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La cure de hernie de l'aine est l'acte le plus fréquent en chirurgie digestive.

Avant l'âge de 16 ans, la hernie la plus fréquente est la hernie ombilicale. Elle apparaît le plus souvent (15 à 20 % des enfants nés à terme) dès les premières semaines de vie et régresse en général spontanément au cours des deux premières années de vie⁴.

L'événtration est une complication fréquente de la chirurgie abdominale. Après laparotomie, une événtration survient dans 3 à 13 % des cas, et ce taux augmente si des facteurs perturbant la cicatrisation, qu'ils soient systémiques ou locaux comme l'infection de la plaie sont présents⁴.

Le taux de récurrence de hernie crurale ou inguinale est de 4,4% à 13% sans pose d'implant^{7,8,9,10,11}. Ce taux est de 11 à 63% en cas de hernie ombilicale et d'événtration^{12,13,14}. Selon le fabricant, 18 000 cures d'événtration de la paroi lombaire ou ombilicale et 8 000 à 9 000 cures de hernies ombilicales sont réalisées par an.

⁶ Bouillot JL Événtrations de la paroi abdominale. La revue du praticien. 2003 ; 53 (15) :1637-1638

⁷ EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 2002;235(3):322—32.

⁸ Scott N, Go PMNYH, Graham P, McCormack K, Ross SJ, Grant AM. Open mesh versus non-mesh for groin hernia repair (Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):1—166.

⁹ McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. Arch Surg 1998;133(9):974—8.

¹⁰ Van Veen RN, Wijsmuller AR, Vrijland WW, Hop WC, Lange JF, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized clinical trial of non-mesh versus mesh repair of primary inguinal hernia. Br J Surg 2007;94(4):506—10.

¹¹ Nordin P, Bartelmess P, Jansson C, Svensson C, Edlund G. Randomized trial of Lichtenstein versus Shouldice hernia repair in general surgical practice. Br J Surg 2002;89(1):45—9.

¹² Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. Br J Surg 2002;89(5):534—45.

¹³ Arroyo A, García P, Pérez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. Br J Surg 2001;88(10): 1321—3.

¹⁴ Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. Ann Surg 2004;240(4):578—83.

Parmi ces interventions, il est difficile d'estimer combien seront des chirurgies « sales » et potentiellement infectées.

04.2.3. IMPACT

La prothèse TUTOPATCH répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert en situation de risque infectieux.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du renfort de paroi biologique TUTOPATCH ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé au vu des données disponibles.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE

Référence	Tutomesh Study D. Nocca, P.Veraeghe, G. Champault. Rapport d'étude TUTOMESH
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique
Date et durée de l'étude	De janvier 2009 à octobre 2010
Objectif de l'étude	Comparer le traitement de hernies inguinales, ombilicales, et d'éventrations par pariétorraphie simple ou réparation pariétale renforcée par TUTOMESH lors d'interventions en milieu contaminé ou potentiellement contaminé.
METHODE	
Critères de sélection	Les patients inclus devaient présenter une éventration ou une hernie compliquée contre-indiquant l'utilisation de prothèse non résorbable : éventration infectée ou à potentiel septique élevé, récurrence d'éventration avec problème de cicatrisation cutanée, éventration nécessitant une adhésiolyse intestinale importante. Patients âgés d'au moins 18 ans et ayant signé la lettre de consentement.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres en France
Produits étudiés	TUTOMESH, renfort de paroi biologique d'origine bovine
Critère de jugement principal	Taux de complications post-opératoires précoces (taux de récurrence de hernie et/ou de complication infectieuse à 30 jours). Ce critère est composite et inclut 6 types de complications regroupées en 2 grandes catégories : infectieuses (infection sous-cutanée, péritonite, perforation digestive, choc septique) ou pariétales (récurrence précoce, éviscération).
Critères de jugement secondaires	- le taux de survenue de complications (récurrence et/ou infection) à 1 an. - la qualité de vie, évaluée à 1 mois, 6 mois et à 1 an par le questionnaire SF-12. - la douleur, mesurée par EVA à 1 mois, 6 mois, 1 an. - l'impact socio-économique à 1 mois, mesuré par les coûts directs et indirects engendrés par les hospitalisations, soins médicaux, consultations, arrêt du travail, dans chaque groupe.
Taille de l'échantillon	Nombre de patients à inclure : 136 patients Nombre de patients inclus (ITT) : 134 patients Analyse du critère principal : 124 patients / analyse à 1 an : 120 patients
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée par centre en per opératoire à l'aide d'enveloppes de randomisation à tirer par numéro croissant
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère principal :</u> - analyse en ITT par la méthode de Kaplan Meier (KM) en comparant les 2 bras de l'étude par un test du log rank. <u>Critères secondaires :</u> - taux de récurrence de hernie et/ou d'infection à 1 an : analyse en ITT par la méthode de Kaplan Meier (KM) en comparant les 2 bras de l'étude par un test du log rank. Tous les tests statistiques ont été effectués avec un risque $\alpha = 0,05$ et bilatéraux.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	134 patients (ITT)

	124 patients (PP)
Durée du suivi	1 an (120 patients)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Lors du bilan pré-opératoire, les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables : bilan biologique, antécédents en rapport avec la hernie ou éventration traitée lors de l'étude, signes potentiels d'infection pré-opératoire, fréquence des occlusions intestinales, douleur, examen clinique, prise d'antibiotiques et autres traitements concomitants. Des prélèvements microbiologiques per-opératoires au niveau de la zone suspecte d'infection ont été effectués chez 36 patients (56%) dans le groupe A et 51 patients (74%) du groupe B (différence significative). Ces prélèvements se sont révélés positifs chez 12 patients (33%) vs 13 patients (26%).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Dans les 2 analyses, différence non significative entre les 2 bras.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- o Taux de récurrence et/ou infection à 1 an : A 1 an, 20 complications étaient survenues dans le groupe A (65 patients) vs 14 dans le groupe B (69 patients). HR=0,667, IC95% [0,337-1,321], p=0,245. Pas de différence significative entre les survies sans complications des deux groupes de réfection pariétale. - o Douleur : pas de différence significative entre les 2 groupes. - o Qualité de vie : le questionnaire a été rempli par 63% des patients. Pas de différence significative entre les 2 groupes. - o Impact socio-économique: pas de différence significative entre les 2 groupes sur les nombres de jours passés dans les différents services au cours du 1er mois après l'intervention.
Evénements indésirables	Effets indésirables (EI) : Parmi les 59 EI survenus, 16 EI survenus chez 13 patients étaient imputables au traitement de l'essai : 7 EI (groupe A) vs 6 (groupe B).