



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
12 décembre 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	ADEPT , solution d'icodextrine 4%
Modèles et références retenus :	Poche en chlorure de polyvinyle souple de 1,5 litres
Fabricant :	BAXTER AG (Autriche)
Demandeur :	BAXTER SAS (France)
Données disponibles :	Une étude clinique comparative randomisée (ADEPT versus une solution Ringer lactate) et un registre, sont fournis dans le dossier. L'étude clinique a été réalisée chez 449 patientes nécessitant des adhésiolyse en chirurgie gynécologique par laparoscopie, pendant une période de suivi de 4 à 8 semaines. Les critères de jugement principaux étaient l'évaluation du succès clinique, du nombre de sites d'adhérences ainsi que du nombre de sites avec des adhérences denses. La CEPP a rendu le 26 mars 2003 un premier avis sur ADEPT.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique d'ADEPT dans la réduction des adhérences post-chirurgicales, - l'intérêt de santé publique , compte tenu du caractère de gravité et du coût des pathologies induites (infertilités, douleurs chroniques, ...) par la formation des adhérences.
Indication :	Réduction des adhérences post-chirurgicales lors d'interventions gynécologiques, avec adhésiolyse, par laparoscopie.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	ADEPT ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une allergie connue aux polymères dérivés de l'amidon ainsi que chez les patientes souffrant d'intolérance au maltose ou à l'isomaltose. ADEPT n'est pas recommandé chez l'enfant.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport à la stratégie thérapeutique existante. En l'absence d'études cliniques comparatives, la commission n'a pas retenu les barrières anti-adhérence comme comparateur.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude randomisée sur 3 ans comparant les réadmissions potentiellement liées aux adhérences et les réadmissions directement liées aux adhérences, chez les patientes ayant eu ADEPT par rapport au groupe contrôle ayant eu des barrières anti-adhérences.
Population cible :	Au minimum 7500

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

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.

■ **Modèles et références :**

Poche en chlorure de polyvinyle souple de 1,5 litres.

■ **Conditionnement :** 5 unités par boîte.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « Prévention des adhérences post-opératoires lors d'interventions gynécologiques par laparotomie ou laparoscopie ».

Historique du remboursement

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

Avis de la CEPP du 26 mars 2003 : SA insuffisant dans l'indication : « Réduction des adhérences pouvant se former après tout acte de chirurgie abdominale basse et pelvienne ».

Une étude pilote, randomisée comparant ADEPT versus la solution de Ringer lactate en terme de tolérance et d'incidence, d'étendue, et de sévérité des adhérences post-chirurgicales après chirurgie gynécologique par laparoscopie¹, était fournie dans le dossier. Cette étude, réalisée chez 62 patientes, indiquait une différence non significative en terme d'incidence, d'étendue et de sévérité des adhérences entre les deux groupes ainsi qu'une tolérance similaire entre les deux produits.

La CEPP avait conclu que les données cliniques nécessitaient d'être complétées et confirmées afin d'établir les performances d'ADEPT.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III, notification par la British Standard Institution (n°0086), Angleterre.

■ **Description**

ADEPT est une solution stérile d'électrolytes contenant de l'icodextrine (polymère de glucose α - 1,4) à la concentration de 4 %.

La formule pour 1 litre est la suivante :

Icodextrine	40 g
Sodium chlorure (PhEur)	5,4 g
Sodium lactate (PhEur)	4,5 g
Calcium chlorure (PhEur)	257 mg
Magnésium chlorure (PhEur)	51 mg
Eau pour préparation injectable (PhEur)	
Ajustement du pH avec de l'acide chlorydrique (PhEur)	

¹ DiZerega GS, Verco SJ, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. Hum Reprod. 2002; 17 : 1031-1038.

Osmolarité théorique de 278 milliosmoles par litre. Poids moléculaire d'environ 16500 daltons.

■ **Fonctions assurées**

Maintien d'une réserve de liquide dans la cavité péritonéale pendant une durée de 3 à 5 jours, afin d'assurer la flottaison des organes (hydroflottaison).

■ **Acte ou prestation associée**

Les actes associés sont inscrits à la CCAM.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

- Une étude clinique comparative (étude PAMELA) et un registre sont fournis dans le dossier :

- L'étude PAMELA est une étude prospective, multicentrique (16 centres), comparative (ADEPT versus une solution Ringer lactate) et randomisée en double aveugle, réalisée sur 449 patientes nécessitant des adhésiolyse en chirurgie gynécologique par laparoscopie.

Les critères de jugement principaux sont l'évaluation du succès clinique correspondant à la réduction d'au moins 3 sites d'adhérences ou 30% de sites lysés, du nombre de sites d'adhérences entre les deux chirurgies ainsi que du nombre de sites avec des adhérences denses lors de la laparoscopie de suivi.

Les résultats précisent qu'après 4 à 8 semaines de suivi, le succès clinique est significativement plus important dans le groupe ADEPT ($p=0,016$). L'utilisation d'ADEPT a réduit significativement le nombre de sites d'adhérences versus Ringer lactate ($p=0,047$). La réduction du nombre de sites avec des adhérences denses n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. Parmi les effets indésirables imputables à ADEPT, se distinguent les œdèmes vulvaires, la dilatation abdominale et la dysurie.

Les résultats de cette étude sont détaillés en Annexe.

Une partie des résultats de cette étude a été publiée ².

- Un registre, Adept Registry for clinical Evaluation (ARIEL)³, réalisé à partir de 150 centres de chirurgie gynécologique de 6 pays européens entre 2000 et 2003. L'objectif était d'évaluer l'utilisation, l'acceptabilité et la sécurité d'emploi d'ADEPT chez les patientes nécessitant une chirurgie gynécologique par laparotomie ou laparoscopie et qui ont un risque élevé de développer des adhérences.

Un questionnaire a été envoyé à un panel de chirurgiens (chirurgie générale et gynécologique). Au total, 2882 patientes ont été incluses dont 2069 (72%) bénéficiant d'une laparoscopie. Les effets indésirables ont été rapportés à une fréquence de 13,9% en laparotomie et de 7,5% en laparoscopie. Les effets indésirables se rapportant à la laparotomie étaient principalement des événements infectieux (2,7%), liés à la technique chirurgicale (2%) et des douleurs (1,7%). Les effets indésirables se rapportant à la laparoscopie étaient principalement des événements liés à l'administration du produit (1,9%) (inconfort et distension abdominale, écoulement au niveau de la plaie,...), hématologiques (1%) et des douleurs (1%). Les œdèmes vulvaires sont rapportés à

² Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, DiZeraga GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis : a double-blind, randomized, controlled study. Fertil Steril. 2007;1-14.

³ Sutton C, Minelli L, Garcia E, Korell M, Pouly JL, Pados G et al. Use of icodextrin 4% solution in the reduction of adhesion formation after gynaecological surgery. Gynecol Surg. 2005; 287-296.

une incidence de 0,5% (laparoscopie) et 0,3% (laparotomie). 1 péritonite a été rapportée (0,1%). Un décès, non lié à l'utilisation d'ADEPT, a également été rapporté.

- Aux Etats-Unis, ADEPT a été autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) en juillet 2006 ⁴ dans l'indication suivante : « Réduction des adhérences post-chirurgicales chez les patientes ayant des adhésiolyse, en chirurgie gynécologique par laparoscopie ». La laparotomie a été contre-indiquée en raison de complications post-opératoires (déhiscence et formation de fistules cutanées). ADEPT a également été contre-indiqué lors de chirurgies intestinales.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

A l'heure actuelle, aucune stratégie thérapeutique n'est établie. Certaines alternatives sont proposées ⁵ :

- Traitements pharmacologiques (corticoïdes).
- Hydroflottaison : différents liquides peuvent être utilisés pour permettre la flottaison des organes (Ringer lactate, sérum physiologique, solution d'icodextrine ...).
- Barrières mécaniques : elles établissent une barrière entre les tissus afin de les séparer pendant la période critique de formation des adhérences. Elles existent sous forme de barrières tissulaires ou de gels visqueux.

On distingue des barrières :

- o non-résorbables tel que le Polytétrafluoroéthylène
- o résorbables à base de cellulose ou d'acide hyaluronique, par exemple.

Au vu des données fournies, ADEPT présente un intérêt dans la réduction des adhérences post-chirurgicales lors d'interventions gynécologiques, avec adhésiolyse, par laparoscopie. La commission n'a pas reconnu l'intérêt d'ADEPT dans la prévention des adhérences post-chirurgicales en l'absence de données cliniques.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les adhérences sont définies comme la réunion congénitale ou cicatricielle de deux surfaces contiguës normalement indépendantes.

La prévention des adhérences présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité et du coût des pathologies induites (occlusions intestinales, douleurs chroniques, infertilités...) par la formation des adhérences.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'incidence des adhérences post-opératoires est de l'ordre de 60 à 90%.

2.3 Impact

Le besoin est couvert par d'autres alternatives déjà prises en charge.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu d'ADEPT est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication « Réduction des adhérences post-chirurgicales lors d'interventions gynécologiques, avec adhésiolyse, par laparoscopie ».

⁴ ADEPT. Summary of safety and effectiveness data. 28 juillet 2006. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050011.html>.

⁵ HAS. Avis de la CEPP SEPRAFILM. 24 janvier 2007.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

ADEPT ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une allergie connue aux polymères dérivés de l'amidon ainsi que chez les patientes souffrant d'intolérance au maltose ou à l'isomaltose.

ADEPT n'est pas recommandé chez l'enfant.

Amélioration du Service Attendu

En l'absence d'études cliniques comparatives, la commission n'a pas retenu les barrières anti-adhérence comme comparateur.

Au vu des résultats de l'étude PAMELA, la commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) par rapport à la stratégie thérapeutique existante.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude randomisée sur 3 ans comparant les réadmissions potentiellement liées aux adhérences et les réadmissions directement liées aux adhérences, chez les patientes ayant eu ADEPT par rapport au groupe contrôle ayant eu des barrières anti-adhérences.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

Selon les données PMSI (actes classants par GHM) sur l'année 2006, le nombre d'adhésiolyse pour stérilité chez la femme, par coelioscopie, est de l'ordre de 7500.

Actes	Ensemble des établissements (privés et publics)
Libération d'adhérences [Adhésiolyse] ni étendues ni serrées du péritoine pelvien pour stérilité chez la femme, par coelioscopie	2959
Libération d'adhérences [Adhésiolyse] étendues et/ou serrées du péritoine pelvien pour stérilité chez la femme, par coelioscopie	4505

Le nombre d'adhésiolyse réalisées dans le cadre d'une chirurgie gynécologique ne peut être estimé.

La population cible est estimée, au minimum, à 7500.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	Rapport d'étude PAMELA: A pivotal, double-blind, comparative, multicenter study to determine the efficacy and safety of ADEPT (icodextrin 4% solution) in the reduction of post-surgical adhesions after laparoscopic surgery
Type de l'étude	Etude prospective multicentrique (16 centres) randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Du 31 juillet 2001 au 21 mai 2004
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'Adept versus Ringer lactate (RL) en terme de réduction des adhérences après chirurgie gynécologique incluant les adhésiolyse par laparoscopie
Dispositifs utilisés	Adept
METHODE	
Critères d'inclusion	Femmes de plus de 18 ans nécessitant une adhésiolyse en chirurgie gynécologique par laparoscopie, et acceptant de suivre une deuxième laparoscopie 4 à 8 semaines après (laparoscopie de second look)
Critères d'exclusion	Utilisation de corticoïdes, antinéoplasiques et/ou radiation Grossesse Infection abdominale ou pelvienne ou cancer Moins de 3 sites d'adhérence ou sites lysés
Cadre et lieu de l'étude	Etats unis (16 centres)
Interventions	1 ^{ère} chirurgie par laparoscopie : Irrigation de l'abdomen avec un minimum de 100 ml de solution toutes les 30 minutes, sans limite d'utilisation. A la fin de la chirurgie, 1 litre de solution est administré. 2 ^{ème} chirurgie par laparoscopie : 4 à 8 semaines après la chirurgie. Les adhérences (incidence, étendue et sévérité) sont évaluées lors de la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} chirurgie par l'investigateur ainsi que par un intervenant indépendant (vidéo).
Critère de jugement principal	Le paramètre clinique principal est l'incidence des adhérences. Trois critères principaux d'évaluation ont été retenus : - Succès clinique correspondant à la réduction d'au moins 3 sites d'adhérences ou 30% de sites lysés. - Evolution du nombre de sites d'adhérences entre les 2 chirurgies concernant ADEPT. - Pourcentage de patientes ayant moins de sites avec des adhérences denses lors de la laparoscopie de suivi.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Etendue et sévérité des adhérences. Score d'adhérence défini par l'AFS (American fertility Society) chez les patientes diagnostiquées initialement infertiles et score modifié. Adhérences abdominales, viscérales ou nouvelles. Douleur pelvienne évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) chez les patientes diagnostiquées initialement avec des douleurs. Tolérance.
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 410 patients.
Méthode de randomisation	Randomisation générée par ordinateur sur la base 1 :1.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse statistique des résultats avec $p < 0,05$. Pour l'analyse du succès clinique, l'hypothèse fixée par les auteurs était que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95,2% devait être au dessus de 5%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	449 patients randomisés (Adept : 227 ; Ringer lactate : 222).
Durée de suivi)	4 à 8 semaines.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	29 patients ont arrêté l'étude : 9 pour grossesse ou disparition des douleurs pelviennes après la 1 ^{ère} chirurgie (5 : Adept, 4 : RL), 12 refus d'une 2 ^{ème} chirurgie (6 dans chaque groupe), 1 pour perforation intestinale (groupe RL), 4 perdus de vues (2 dans chaque groupe), 1 déménagement avant la 2 ^{ème} chirurgie (groupe Adept), 1 hystérectomie (groupe RL), 1 retrait de la trompe de Fallope droite durant la 1 ^{ère} chirurgie (groupe Adept). 6,6% d'arrêt dans le groupe Adept versus 6,3 % dans le groupe RL ($p=0,90$). 420 ont terminé l'étude, dont 18 violations majeures de protocole. Population per protocole (PP) : 402 (203 :Adept, 199 : RL).

	Données	Adept (n=227)	RL (n=222)	Total (n=449)
	Age moyen (année)	32,6 ± 5,9	32,3 ± 5,7	32,4 ± 5,8
	Diagnostic initial :			
	Douleur pelvienne	152 (67%)	134 (60,4%)	286 (63,7%)
	Endométriose	94 (41,4%)	93 (41,9%)	187 (41,6%)
	Infertilité	115 (50,7%)	127 (57,2%)	242 (53,9%)
	Adhérences	126 (55,5%)	127 (57,2%)	253 (56,3%)
	Autres	36 (15,9%)	43 (19,4%)	79 (17,6%)
	Nombre de sites avec adhérences	10,27 ± 4,26	10,34 ± 4,39	10,31 ± 4,32
	Nombre de sites avec adhérences lysées	8,69 ± 4,15	8,46 ± 4,02	8,57 ± 4,08
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Nombre de sites avec adhérences importantes	6,17 ± 4,74	6,23 ± 5,26	6,20 ± 5,00
	Nombre de sites avec adhérences importantes lysées	5,35 ± 4,56	5,15 ± 4,46	5,25 ± 4,51
	Les groupes étaient comparables.			
	- Succès clinique :			
		Adept (n=227)	RL (n=222)	Valeur de p
	Succès clinique	103/227 (45,4 %)	79/222 (35,6 %)	0,016
	IC 95,2% [0,7 – 18,9] : borne inférieure de 0,7 < 5% (non atteinte) Odds Ratio (OR) : 1,64 [IC à 95,2% : 1,09 – 2,46]			
	- Réduction du nombre de sites d'adhérences entre les 2 laparoscopies :			
		Adept (n=227)	RL (n=222)	Valeur de p
	Réduction du nombre de sites d'adhérences	2,4 ± 3,66	1,86 ± 3,35	0,047
Résultats inhérents au critère de jugement secondaires	Concernant ADEPT, la réduction du nombre de site entre les 2 chirurgies est significative (p<0,001)			
	- Réduction du nombre de sites d'adhérences denses entre les 2 laparoscopies :			
		Adept (n=227)	RL (n=222)	Valeur de p
	Réduction du nombre d'adhérences denses	1,19 ± 3,43	1,01 ± 3,24	NS
	114/227 patientes sous ADEPT (50,2%) et 109/222 patientes sous Ringer lactate (49,1%) avaient moins d'adhérences denses Odds Ratio (OR) : 1,07 [IC à 95,2% : 0,72 – 1,59]			
	Seule une analyse per protocole des critères secondaires a été réalisée (402 patients). Analyses multiples augmentant le risque de conclure à tort à une différence significative.			
	- Incidence des adhérences :			
		Adept (n=203)	RL (n=199)	Valeur de p
	Réduction du nombre d'adhérences entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} chirurgie	2,64 ± 3,66	2,02 ± 3,19	0,039
	Patients concernés par cette réduction	155/203 (76,4)	138/199 (69,3%)	0,121
	- Formation des adhérences de novo :			
		Adept (n=203)	RL (n=199)	Valeur de p
	Patients ne présentant pas de nouvelle adhérence	107/203 (52,7%)	85/199 (42,7 %)	0,029
	Nombre moyen de sites avec des nouvelles adhérences	1,13 ± 1,85	1,29 ± 1,61	0,036

