

Avis de la Commission
05 novembre 2003

Dispositif : SEPRAFILM[®], barrière anti-adhérences

Modèles : 4 558 – 03 ; 12.7 cm x 15.2 cm

Conditionnement : Unitaire

Fabricant : GENZYME Corp. (USA)

Demandeur : GENZYME S.A.S (France)

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III, notification par LRQA (0088).

■ Description

SEPRAFILM[®] est composé d'acide hyaluronique de synthèse associé à un support de carboxyméthylcellulose/glycérol.

SEPRAFILM[®] après avoir été posé, se transforme en gel sous 24 heures et joue un rôle de barrière pendant la période de cicatrisation.

Il disparaît du site opératoire au bout de 7 jours et est éliminé de l'organisme en 28 jours principalement par voie rénale.

■ Fonctions assurées

Séparer les organes opérés des mésothélies qui les entourent, pendant la durée de la cicatrisation et contrôler la formation des adhérences entre les pièces anatomiques.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- la prévention des adhérences post-opératoires.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- par coelioscopie ou laparotomie,
- l'application du film s'effectue juste avant la fermeture de la cavité sur le tissu lésé en faisant dépasser le film de 8 cm environ autour du site de pose.

Péremption : à utiliser dans les 24 mois après stérilisation.

Résorption : 28 jours.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Les adhérences, pouvant être à l'origine d'occlusions intestinales, de douleurs notamment pelviennes chroniques et d'infertilité en cas de localisation pelvienne, sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Elles peuvent engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Performances

5 études sont présentées dans le dossier. 3 de ces études sont retenues.

Etude¹ Becker, niveau de preuve 2²:

Objectif : efficacité et tolérance de SEPRAFILM[®] dans la prévention des adhérences post-opératoires.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Pathologies des sujets inclus : colite ulcéraire chronique et polypose familiale adénomateuse

Critères d'inclusion : colectomie, iléostomie par laparotomie.

Nombre de sujets inclus : 183 patients randomisés dont 175 analysés (90 patients dans le groupe contrôle versus 85 patients dans le groupe SEPRAFILM[®]).

Nombre de SEPRAFILM[®] mis en place : 2 en moyenne par patient.

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 8 à 12 semaines après l'intervention.

Stratégie comparées : SEPRAFILM[®] versus groupe contrôle sans application de membrane.

Critères de jugement :

- principal : incidence, étendue, sévérité des adhérences
- secondaire : localisation des adhérences.

Evaluation en aveugle par un observateur pour chaque centre.

¹ Becker J. M. et al. Journal of American College of Surgeons 1996 ; 183 : 297-306

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE

Niveau de preuve scientifique de la littérature	
<u>Niveau 1</u>	- Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
<u>Niveau 2</u>	- Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
<u>Niveau 3</u>	- Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
<u>Niveau 4</u>	- Essais comparatifs avec série historique
<u>Niveau 5</u>	- Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Résultats :

	Groupe contrôle (n=90)	groupe SEPRAFILM [®] (n=85)	p
Incidence : Absence d'adhérence Patients ayant des adhérences	5 (6 %) 85 (94 %)	43 (51 %) 42 (49 %)	p< 0,0000000001
Etendue * : Tous les patients Patients ayant des adhérences	0,63 +/-0,34 0,67+/-0,31	0,23 +/- 0,34 0,48+/-0,34	P<0,0001 = 0,0008
Sévérité* * : Pas d'adhérence Grade 1 Grade 2 Grade 3	5 (6%) 4 (4%) 29 (32%) 52 (58%)	43 (51%) 12 (14%) 17 (20%) 13 (15%)	p<0,001
Localisation : Epiploon Petit intestin	71 (79 %) 57 (63 %)	33 (39 %) 21 (25 %)	

* Etendue : longueur (cm) d'adhérences / longueur totale de l'incision (cm)

** Sévérité des adhérences : grade 1(film, sans vascularisation) ; grade 2 (épaisseur modérée, vascularisation limitée) ; grade 3 (épaisseur dense, vascularisation importante).

Pas de différence significative au niveau des effets indésirables entre les 2 groupes.

Etude³ Vrijland, niveau de preuve 2

Objectif : efficacité de SEPRAFILM[®] dans la prévention des adhérences post-opératoires.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Pathologie des sujets inclus : diverticulite ou occlusion du rectosigmoïde.

Critères d'inclusion : intervention de Hartmann par laparotomie.

Nombre de sujets inclus : 71 patients dont 42 analysés (21 patients dans le groupe contrôle versus 21 patients dans le groupe SEPRAFILM[®]).

Nombre de SEPRAFILM[®] mis en place : 2 en moyenne par patient.

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 4 à 5 mois après l'intervention.

Stratégie comparées : SEPRAFILM[®] versus groupe contrôle sans application de membrane.

Critères de jugement : - incidence et sévérité des adhérences.

Evaluation par le chirurgien pour les 42 patients puis pour 26 d'entre eux par 2 observateurs en aveugle à partir d'enregistrement vidéo dans le but de vérifier la concordance avec l'évaluation du chirurgien (pas de discordance rencontrée).

Résultats :

Pas de différence significative au niveau de l'incidence des adhérences.

Différence significative au niveau de la sévérité des adhérences en faveur du groupe SEPRAFILM[®] au niveau de l'incision médiane (p= 0,002) et de la région pelvienne (p= 0,042).

Pas de différence significative au niveau des effets indésirables entre les 2 groupes.

Etude⁴ Diamond, niveau de preuve 2

Objectif : efficacité et tolérance de SEPRAFILM[®] dans la prévention des adhérences post-opératoires après myomectomie.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle.

Pathologie des sujets inclus : myomectomie par laparotomie.

³ Vrijland, W. et al. Annals of surgery 2002 ; 235 (2) : 193-199

⁴ Diamond M.P et al Fertility and Sterility 1996 ; 66 (6) : 904-910

Critères d'inclusion : au moins une incision ≥ 1 cm sur la surface utérine postérieure.

Nombre de sujets inclus : 127 femmes dont 117 analysées (63 patientes dans le groupe contrôle versus 54 patientes dans le groupe SEPRAFILM®).

Nombre de SEPRAFILM® mis en place : 2 par patiente.

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 23 jours en moyenne après l'intervention.

Stratégie comparées : SEPRAFILM® versus groupe contrôle sans application de membrane.

Critères de jugement : incidence, étendue, sévérité, superficie des adhérences

Evaluation par un unique observateur en aveugle, à partir d'enregistrement vidéo.

Résultats :

	Groupe contrôle (n=63)	groupe SEPRAFILM® (n=54)	p
Incidence :			
Absence d'adhérence au niveau de la surface antérieure utérine	6 %	39 %	p< 0,0001
Absence d'adhérence au niveau de la surface postérieure utérine	8 %	13 %	pas de différence significative
Nombre moyen de sites d'adhérences utérines	7,88 +/- 0,48	4,98+/-0,52	p<0,0001
Etendue * :	1,68 +/- 0,10	1,23 +/- 0,12	p< 0,01
Score de sévérité* * :	2,43 +/- 0,10	1,94 +/- 0,14	p<0,01
Superficie en cm ²	18,7 +/- 1,66	13,2 +/- 1,67	p< 0,02

*L'étendue des adhérences : grade 0 : pas d'adhérence ; grade 1 : adhérences # 25 % de la superficie totale ; grade 2 : adhérences recouvrant 26 à 50 % de la superficie totale ; grade 3 : adhérences \$51 % de la superficie totale.

* * Le score de sévérité des adhérences :

grade 0 : pas d'adhérence ; grade 1 : film, sans vascularisation ; grade 2 : épaisseur modérée, vascularisation limitée ; grade 3 : épaisseur dense, vascularisation importante.

Pas de différence significative au niveau des effets indésirables entre les 2 groupes.

L'ensemble de ces données montre une diminution de la sévérité et de l'étendue des adhérences, une diminution de l'incidence est montrée dans 2 des 3 études.

Risques

Dans les 3 essais cités précédemment, il n'est pas démontré de différence significative au niveau des effets indésirables entre les 2 groupes.

Les experts ont souligné que SEPRAFILM® est d'utilisation délicate dans les zones anatomiques d'accès difficile, son adhérence rapide par hydrophilie empêche toute manipulation ultérieure à son positionnement initial. L'environnement endoscopique étant humide, l'application coelioscopique peut être complexe.

Au total, le rapport performances / risques de SEPRAFILM® est favorable pour son utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ce dispositif en vue de son remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne son service rendu à des indications spécifiques et à des conditions de prescription et d'utilisation.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

A l'heure actuelle, aucune stratégie thérapeutique n'est établie.

Certaines alternatives sont proposées :

- Traitements pharmacologiques (corticoïdes) .
- Hydroflottaison : différents liquides peuvent être utilisés pour permettre la flottaison des organes (Ringer lactate, sérum physiologique ...).
- 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.

SEPRAFILM[®] est une des alternatives dans la prévention des adhérences post-opératoires.

4 Intérêt pour la santé publique

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, infertilité) par la formation des adhérences.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de SEPRAFILM[®] est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Prévention des adhérences post-opératoires lors des interventions suivantes par laparotomie :

- myomectomies ;
- chirurgie sous-mésocolique, non septique, non néoplasique ;
- chirurgie des occlusions adhérentielles.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Par laparotomie.

La Commission ne recommande pas l'utilisation de SEPRAFILM[®] par laparoscopie compte-tenu de la difficulté des modalités d'application du produit.

Au vu des études fournies, la prise en charge de SEPRAFILM[®] est assurée dans la limite de 2 films par intervention.

Documents d'information :

Mention obligatoire des conditions de prise en charge sur les documents d'information.

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet

IV – Amélioration du service rendu

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (IV) dans les indications :

Prévention des adhérences post-opératoires lors des interventions suivantes par laparotomie :

- myomectomies ;
- chirurgie sous-mésocolique, non septique, non néoplasique ;
- chirurgie des occlusions adhérentielles.

V – 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 patients ayant eu SEPRAFILM® par rapport à un groupe contrôle (traitement standard).

VI – Population cible

Selon les données du PMSI sur l'année 2001 :

Actes et GHM	Ensemble des Etablissements	Secteur privé
Myomectomie par laparotomie	6 772	3 679 (54,4 %)
Chirurgie sous-mésocolique	34 941	17 936 (51,3 %)
Chirurgie des occlusions adhérentielles	5 602*	2668 (47,6 %)
Total	47 305	24 283 (51,3 %)

Le nombre d'interventions est de l'ordre de 47 000. Toutefois, parmi les GHM recensés dans le PMSI, certains sont susceptibles de correspondre à des interventions par laparoscopie qui ne sont pas des indications retenues par la Commission.

* valeur obtenue à partir de l'acte L250 en retenant les libérations d'adhérences péritonéales, les interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, les interventions mineures sur l'intestin grêle et le côlon et les interventions réparatrices pour hernies et éviscérations à l'exception des hernies inguinales et crurales.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	SEPRAFILM[®] , barrière anti-adhérences
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	Prévention des adhérences post-opératoires lors des interventions suivantes par laparotomie : - myomectomies ; - chirurgie sous-mésocolique, non septique, non néoplasique ; - chirurgie des occlusion adhérentielles.
Conditions de prescription et d'utilisation :	Par laparotomie. La prise en charge de SEPRAFILM [®] est assurée dans la limite de 2 films par intervention.
Spécifications techniques : _	
ASR :	IV
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 patients ayant eu SEPRAFILM [®] par rapport à un groupe contrôle (traitement standard).
Population cible :	Le nombre d'interventions est de l'ordre de 47 000. Toutefois, parmi les GHM recensés dans le PMSI, certains sont susceptibles de correspondre à des interventions par laparoscopie qui ne sont pas des indications retenues par la Commission.