

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

13 juillet 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	ZUIDEX , implant urétral injectable
Modèles et références :	Cf p. 2
Fabricant :	Q-Med AB (Suède)
Demandeur :	Q-Med Sarl (France)
Indications :	Traitement de l'incontinence urinaire d'effort (IUE) chez la femme, due à une faiblesse du sphincter urétral et/ou à une hypermobilité cervico-urétrale.
Données disponibles :	Les études analysées concluent à une amélioration clinique (moins de 8 g de fuite sur le test de 24 heures), obtenue pour environ 50% des patientes. Cette amélioration est constatée avec un recul de 6 et 12 mois. Il faut cependant remarquer : - le manque informations à plus long terme. - le fait que ce critère d'efficacité ne correspond pas à celui recommandé par l'<i>International Continence Society</i> (ICS), qui est : guérison sans épisode de fuite et sans protection. En appliquant le critère de l'ICS, de 17 à 33% des patientes seulement sont guéries, suivant les études.
Service Attendu :	Insuffisant , compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies et de l'existence d'alternatives

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

L'implant urétral injectable ZUIDEX est composé de :

- ZUIDEX GEL : 4 seringues pré-remplies de 0,7 ml d'une suspension de microbilles de dextranomère dans de l'acide hyaluronique stabilisé d'origine non animale (NASHA)
- ZUIDEX IMPLACER : dispositif en matière plastique stérile constitué d'une pièce à main avec une tête et un tube facilitant l'injection de ZUIDEX GEL, fourni avec 5 aiguilles

■ Conditionnement

ZUIDEX GEL : stérile, sous blister, par 4 seringues en verre

ZUIDEX IMPLACER : stérile, sous emballage coque contenant également 5 aiguilles

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement de l'incontinence urinaire d'effort (IUE) chez la femme, due à une faiblesse du sphincter urétral et/ou à une hypermobilité cervico-urétrale.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe I (ZUIDEX Implanter) et classe IIb (ZUIDEX gel), certifié par KEMA Medical (0344).

■ Description

Agent de comblement avec système d'injection dans la sous-muqueuse de l'urètre.

■ Fonction assurée

Apporter un soutien des tissus sous-muqueux par augmentation du volume, permettant de rapprocher les cloisons urétrales dans le but d'obtenir une meilleure fermeture et de restaurer la continence urinaire.

■ Acte ou prestation associée

Acte « Injection sous-muqueuse intra-urétrale de matériel hétérologue, par endoscopie (JELE001) », inscrit à la CCAM

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique

Les études fournies dans le dossier sont des études non comparatives, portant principalement sur un faible effectif et évaluant la continence, la tolérance et / ou la qualité de vie (cf. détail des études en annexe). Trois études sur les 5 présentées, portant sur un total de 204 patientes, sont sélectionnées pour l'analyse de l'effet thérapeutique ^{1,2,3}.

Globalement ces études concluent à une amélioration clinique (moins de 8 g de fuite sur le test de 24 heures), obtenue pour environ 50% des patientes. Cette amélioration est constatée avec un recul de 6 et 12 mois. Il faut cependant remarquer :

- le manque informations à plus long terme.
- le fait que le critère d'efficacité retenu ne correspond pas à celui recommandé par l'*International Continence Society* (ICS), qui est : guérison sans épisode de fuite et sans protection.

En appliquant le critère de l'ICS et suivant les études, de 17 à 33 % des patientes seulement sont guéries, dans certains cas après répétition des injections. Comparativement, les résultats publiés des autres techniques chirurgicales sont plus favorables. A titre d'exemple, de l'ordre de 80% de guérisons sont obtenues avec les bandelettes sous-urétrales de type « TVT » dans les incontinences urinaires d'effort correspondant à leurs indications.

Les études fournies rapportent une bonne tolérance du traitement par ZUIDEX. La morbidité observée concerne principalement des cas de rétention urinaire de courte durée

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

En pratique générale, la rééducation est proposée en 1^{ère} intention chez les femmes présentant une incontinence urinaire d'effort modérée. Les procédés chirurgicaux, auxquels peut se rattacher l'injection de produits de comblement, sont utilisés en seconde intention.

¹ Stenberg A.M. et al., *Int Urogynecol. J.* 2003 ; 14 : 335-338

² Van Kerrebroeck P. et al. *Urology* 2004; 64 (2) : 276-281

³ Chapple CR et al, rapport d'étude n° 002763-01, non publié, 2004

« La chirurgie de l'incontinence urinaire d'effort a pour objectif de supprimer les fuites urinaires lors de l'effort. Elle est indiquée pour les incontinenances d'effort très importantes ou après échec de la rééducation pour les incontinenances urinaires d'effort modérées. Plus de 150 techniques chirurgicales sont décrites. »⁴

Les indications préférentielles de la technique TVT ont également été définies :

« Le TVT semble être une chirurgie efficace, sûre et reproductible de l'IUE pure chez une patiente sans antécédents de chirurgie pour incontinence, présentant une bonne trophicité vaginale, et une hypermobilité urétrale mise en évidence par manœuvre de Bonney positive.»⁴

Le procédé d'injection dans la sous-muqueuse de l'urètre d'agents de comblement divers (microbilles de PTFE, de silicone ou de carbone, graisse autologue, collagène...) est ancien. L'efficacité est généralement jugée modeste et impose des réinjections à 6 mois environ. La tolérance est variable en fonction de la nature des agents de comblement. Son indication préférentielle serait les incontinenances d'effort pour lesquelles le TVT n'est pas indiqué.

Ainsi, compte tenu de ce mode d'action et de son profil de tolérance, ZUIDEX aurait un intérêt potentiel dans l'incontinence urinaire d'effort modérée par insuffisance sphinctérienne prédominante, sans diminution de la mobilité urétrale et après échec de la rééducation. Cependant il manque la démonstration :

- de son efficacité à long terme
- de la possibilité d'utiliser efficacement par la suite une autre technique chirurgicale, si elle s'avérait nécessaire

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Quel que soit le mécanisme qui en est à l'origine, la gravité de l'incontinence urinaire est surtout appréciée en fonction de son retentissement sur la qualité de vie du patient. Le retentissement anatomique, les lésions d'irritation cutanée, les infections urinaires à répétition sont classiques dans les incontinenances sévères.

L'incontinence urinaire d'effort est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

« L'incontinence urinaire d'effort (IUE) est la forme la plus fréquente d'incontinence urinaire (IU) chez la femme. Elle est associée dans un tiers des cas à une impériosité mictionnelle, définissant l'incontinence mixte. Le taux d'IUE pure ou mixte varie parmi les femmes incontinentes de 77 à 91 %.

Les chiffres concernant la prévalence de l'incontinence urinaire « significative chez la femme active, vivant à domicile » convergent : en Europe, 10 à 15 % des femmes (hors institution) souffriraient d'incontinence urinaire suffisamment significative pour justifier d'un traitement, ce qui, compte tenu de la répartition de la démographie féminine par tranches d'âge, correspond en France à au moins 1,5 millions de femmes gênées sur le plan social, psychologique ou professionnel par ces fuites, au point de nécessiter une prise en charge thérapeutique. Parmi elles, 500 000 seraient sévèrement atteintes.»⁴

⁴ ANAES 2002 – Evaluation du TVT dans l'incontinence urinaire d'effort féminine

2.3 Impact

ZUIDEX n'implique pas de condition particulière de mise en œuvre par le système de santé. Il répond à un besoin déjà couvert.

Au total, compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies et de l'existence d'alternatives, le Service Attendu de ZUIDEX est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	<i>Stenberg A.M. et al., Int Urogynecol. J. 2003 ; 14 : 335-338</i>
Titre	<i>Urethral injection for stress urinary incontinence : long-term results with dextranomer/hyaluronic acid copolymer</i>
Objectif de l'étude	Evaluer le maintien de l'efficacité à long terme (6 à 7 ans après l'injection initiale) du copolymère de dextranomère et d'acide hyaluronique (Dx/AH) chez les patientes de l'étude initiale (efficacité à 6 mois)
Type d'étude	Etude unicentrique, rétrospective, non comparative
Sujets étudiés	20 patientes incluses (16 patientes suivies et 4 décès depuis 1995, indépendants du traitement)
Protocole de suivi	8 patientes sont examinées à l'hôpital et les 8 restantes ont rempli un questionnaire
Durée de suivi	78 mois en moyenne (73-85 mois)
Critères d'évaluation	Test du tampon à 1 heure et à 48 heures (8 patientes), questionnaire (8 patientes)
Résultats	4/20 guéries à 6 mois, et 6 améliorées (étude initiale) 8/20 suivies à long terme 1/7 récurrence à 78 mois

Etude	<i>Van Kerrebroeck P. et al. Urology 2004; 64 (2) : 276-281</i>
Nom de l'étude	<i>Efficacy and safety of a novel system (NASHA/Dx copolymer using the implacer device) for treatment of stress urinary incontinence</i>
Objectifs de l'étude	Objectif principal : évaluer l'efficacité (pression de point de fuite induite par la toux) à 3 mois Objectifs secondaires : évaluer la tolérance et l'efficacité jusqu'à 2 et 3 ans après le traitement
DM utilisé	Copolymère de dextranomère et d'acide hyaluronique (Dx/AH) + IMPLACER
Type d'étude	Etude prospective, multicentrique, ouverte
Sujets étudiés	42 patientes (32 recevant une dose de 4x1 ml et 10 une dose de 4x0,7 ml)
Protocole de suivi	6 visites prévues : 1 visite avant la procédure, visite au cours de laquelle l'injection est effectuée, visites de suivi à 1,3,6 et 12 mois après le traitement. Si une deuxième injection est nécessaire, une visite supplémentaire peut être incluse entre les visites des 1 ^{er} et 3 ^{ème} mois. Une extension optionnelle de l'étude à 24 et 36 mois est proposée aux patientes.
Durée de suivi	Au maximum 24 mois pour 20 patientes
Critères d'évaluation	<u>Efficacité :</u> A 3 mois de recul : efficacité clinique par pression de point de fuite induite par la toux, A 1,3,6 et 12 mois de recul : test de provocation (injection d'une solution saline de 300ml dans la vessie, et pesée d'un tampon avant et après des exercices physiques) nombre d'épisodes d'incontinence/24 heures, nombre de mictions/24 heures, volume moyen évacué/24 heures, échelle de perception de l'état de la vessie (graduée sur une échelle de 0 à 5 points) ; bénéfice du traitement perçu par le patient. A 3 et 12 mois de recul, qualité de vie (King's Health Questionnaire) et tolérance du traitement. A 2 et 3 ans après le traitement, efficacité et tolérance à long terme. <u>Tolérance :</u> effets indésirables et volume résiduel d'urine.
Résultats	<u>Suivi :</u> 5 perdues de vue et un retrait de consentement avant la fin de l'étude <u>Efficacité :</u> Pas de résultat sur le critère principal (pression de point de fuite induite par la toux) 18 patientes ont reçu à nouveau le traitement pour cause d'efficacité insuffisante à 3 et 12 mois, 69% des patientes sont améliorées « sur au moins un des critères d'évaluation » seulement 10 patientes sont totalement sèches à la dernière observation disponible <u>Effets indésirables :</u> 27 effets indésirables (chez 15 patientes) liés au dispositif, considérés par les investigateurs d'une intensité faible (19), modérée (7), sévère (1 : désordre mictionnel transitoire) ; 26 se situent au niveau du système urinaire et 1 au site d'injection (abcès stérile). 11 patientes ont une infection du tractus urinaire commençant plus d'un mois après le dernier traitement, d'intensité légère à modérée et terminées en 21 jours avec antibiotiques. 2 infections sont encore présentes mais stables à 12 mois. 1 résidu urinaire post-mictionnel > 100 ml a été mesuré chez 13 patientes. Ces patientes ont été traitées par sondage simple pour 3 d'entre elles et par sondage pendant une semaine chez la dernière.

Etude	<i>Chapple CR et al, rapport d'étude n° 002763-01, non publié, 2004</i>																
Nom de l'étude	<i>An open, non-comparative, multi-center study evaluating the efficacy and safety of treatment with ZUIDEX gel using the ZUIDEX IMPLACER, in female patients with Stress Urinary Incontinence</i>																
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> Evaluer l'efficacité du traitement (par un test de provocation montrant une diminution des fuites d'au moins 50 %), à 12 mois. <u>Objectifs secondaires</u> Evaluer l'efficacité du traitement (test de provocation) à 1, 2, 3 et 6 mois. Evaluer d'autres paramètres d'efficacité (nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24 heures, grade de l'incontinence, test du tampon sur 24 heures) à 1, 2, 3, 6 et 12 mois. Evaluer la qualité de vie (King's Health questionnaire) à 1, 2, 3, 6 et 12 mois. Evaluer la tolérance du traitement à 1, 2, 3, 6 et 12 mois. Evaluer l'impact économique du traitement (utilisation de ressources) durant 12 mois. Une extension prévoit une évaluation à 15, 24 et 36 mois de l'efficacité et de la tolérance.																
DM utilisé	Copolymère de dextranomère et d'acide hyaluronique (Dx/AH) + IMPLACER																
Type d'étude	Etude ouverte, multicentrique, non comparative																
Sujets étudiés	142 patientes																
Protocole de suivi	Sept visites : visite avant la procédure ; visite au cours de laquelle l'injection (dose de 4x0,7 ml) est effectuée ; et visites de suivi à 1, 2, 3, 6 et 12 mois. Si un traitement supplémentaire est nécessaire, une visite additionnelle peut être incluse entre les visites des 1^{er} et 2^{ème} mois. L'extension de cette étude prévoit des visites à 15, 24 et 36 mois.																
Durée de suivi	Au maximum 3 ans																
Critères d'évaluation	Efficacité clinique évaluée par : test de provocation, test du tampon sur 24 heures, nombre d'épisodes d'incontinence/24 heures, nombre de mictions/24 heures et volume moyen évacué/miction, retentissement des problèmes d'incontinence, statut de l'incontinence (gradé de 0 : continent à 3 : incontinent) et qualité de vie (Kings Health Questionnaire). Tolérance mesurée par résidu urinaire post-mictionnel, analyse d'urine et effets indésirables à chaque visite. Autres : perception par la patiente de la procédure de traitement et économie mesurée par l'utilisation des ressources (protections...).																
Résultats	<u>Efficacité</u> à 8 semaines : sur 142 patientes traitées, 75 améliorées (53%), 67 insatisfaites (47%) dont 61 (43%) reçoivent à nouveau le traitement à 12 mois : - o 108 patientes suivies, dont 92 avec dossier exploitable en analyse en per protocole - o 71 patientes améliorées (50%) dont 45 (32%) totalement sèches <u>Effets indésirables</u> Au total, 203 traitements de ZUIDEX injectés car 61 patientes insatisfaites du traitement reçoivent une 2^{ème} fois le traitement. Evaluation par le patient de la procédure ZUIDEX : La douleur est la raison principale pour qu'une procédure soit jugée désagréable ou très désagréable. <table border="1"> <tr> <th>Procédure jugée :</th><th>1^{ère} injection</th><th>2^{ème} injection</th></tr> <tr> <td>acceptable</td><td>117</td><td>55</td></tr> <tr> <td>désagréable</td><td>16</td><td>5</td></tr> <tr> <td>Très désagréable</td><td>8</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>141 (non renseigné pour 1 patiente)</td><td>61</td></tr> </table> 102 patients reportent 263 effets indésirables dont 157 sont en relation avec ZUIDEX. 19/157 sont considérés comme sévères : 14 rétentions urinaires, 3 infections au niveau du site d'injection, 1 abcès stérile au niveau du site d'injection et 1 chirurgie planifiée pour incontinence urinaire d'effort. L'effet indésirable le plus fréquent (101/157) correspond à des désordres du système urinaire. La majorité des effets indésirables a une intensité légère à modérée, d'une durée moyenne de 7 jours		Procédure jugée :	1 ^{ère} injection	2 ^{ème} injection	acceptable	117	55	désagréable	16	5	Très désagréable	8	1	Total	141 (non renseigné pour 1 patiente)	61
Procédure jugée :	1 ^{ère} injection	2 ^{ème} injection															
acceptable	117	55															
désagréable	16	5															
Très désagréable	8	1															
Total	141 (non renseigné pour 1 patiente)	61															