

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 septembre 2013

CONCLUSIONS

DEFLUX, implant urétéral de copolymère

Demandeur : Oceana Therapeutics Ltd. (Irlande)

Fabricant : Q-MED, Ab (Suède)

Modèles et références : seringue pré-remplie de 1ml.

Indications retenues :	Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie
Service rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'injection endoscopique dans le traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant. - l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie.
Comparateur retenu :	MACROPLASTIQUE, autre implant urétéral inscrit sur la LPPR
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	▪ Avis du 5 septembre 2007 ▪ <u>Nouvelles données spécifiques retenues</u> : • Deux études prospectives comparatives randomisées : - Une étude comparant DEFLUX à l'antibioprophylaxie et une simple surveillance chez 203 enfants âgés de 1 à 2 ans avec reflux vésico-rénal de grade III à IV, suivis pendant deux ans. - Une étude comparant DEFLUX à MACROPLASTIQUE (implant urétéral de polydiméthylsiloxane) chez 85 enfants avec reflux vésico-rénal de grade II à V, suivis pendant trois mois. • Une revue systématique de la littérature incluant 47 études (7303 uretères traités) étudiait l'effet d'un traitement par injection endoscopique de Dextranomère/Acide Hyaluronique (DX/HA) dans le reflux vésico-rénal chez l'enfant et l'hétérogénéité de cet effet par méta-régression.
---------------------	--

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.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible de DEFLUX ne peut être estimée précisément mais elle ne devrait pas être supérieure à 3600 patients par an. A titre informatif, la population rejointe est estimée au maximum à 1600 cas par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

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. MODELES ET REFERENCES

DEFLUX est disponible sous une référence : seringue pré-remplie de 1ml.

01.2. CONDITIONNEMENT

DEFLUX est présenté dans une seringue pré-remplie de 1ml à bout Luer, prête à l'emploi. Conditionnement stérile unitaire.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement du reflux vésico-rénal (RVR) de l'enfant

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

DEFLUX a été évalué pour la première fois par la Commission en septembre 2007. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 17/06/2008 (Journal officiel du 25/06/2008).

03 CARACTERISTIQUES PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

DEFLUX est un implant urétéral de copolymère injectable stérile composé de 2 polymères résorbables : des microsphères de dextranome, de 80 à 250 µm de diamètre, dans une solution d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire à 1%.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

DEFLUX 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.

¹ Arrêté du 17/06/2008 relatif à l'inscription du DM de la société Q-MED au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 25/06/2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

03.4. ACTE

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. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 05 septembre 2007² la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à l'implant MACROPLASTIQUE, sur la base des éléments suivants :

- 5 études^{3 4 5 6 7} monocentriques prospectives non comparatives sur le reflux simple, avec un suivi moyen de 2 semaines à 5 ans. Le taux de succès après une injection variait de 54% à 82% ;
- 1 étude⁸ monocentrique prospective non comparative sur le reflux complexe avec un suivi de 3 ans qui montrait un taux de guérison de 47/69 (68%) après une injection ;
- 3 études monocentriques prospectives comparatives randomisées :
 - une étude⁹ comparant DEFLUX à l'antibioprophyllaxie, chez 61 enfants pendant 12 mois. DEFLUX est significativement plus efficace que l'antibioprophyllaxie;
 - une étude¹⁰ comparant DEFLUX et COAPTITE (gel d'hydroxyapatite de calcium synthétique) chez 31 patients avec un suivi moyen de 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux produits.
 - Une étude¹¹ comparant DEFLUX à MACROPLASTIQUE (implant urétéral de polydiméthylsiloxane) chez 72 enfants pendant 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux produits
- 4 études rétrospectives n'étaient pas retenues.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Trois études^{12 13 14} étudiant l'efficacité de l'antibioprophyllaxie dans le traitement du reflux vésico-rénal (RVR) chez 9925 patients et ne renseignant pas sur l'intérêt spécifique du dispositif DEFLUX n'ont pas été retenues.

² Avis de la Commission du 05/09/2007 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp_-_1358_deflux.pdf

³ Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term follow-up of children with dextranomer/acid hyaluronic copolymer for vesicoureteral reflux. J Urol. 2001;166: 1887-1892.

⁴ Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospital of Atlanta experience. J Urol. 2003;170: 211-215.

⁵ Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. J Urol. 1995; 154:800-803.

⁶ Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using endoscopic injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: initial experience in pediatric patients by a single surgeon. Pediatrics. 2006; 118(2): 698-703.

⁷ Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L. Subureteral Dextranomer/Hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high-grade vesicoureteral reflux. J Urol. 2006;176:1856-1860

⁸ Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, Koyle MA, Furness P, Scherz HC. Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. J Urol. 2004; 172: 1614-1616.

⁹ Capozza N, Caione P. Dextranomer/Hyaluronic Acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. J Pediatr. 2002; 140(2): 230-234

¹⁰ Merrot T, Ouedraogo I, Hery G, Alessandrini P. Résultats préliminaires : traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral chez l'enfant : étude prospective comparative DEFLUX®/COAPTITE®. Progr Urol. 2005 ; 15 : 1114-1119

¹¹ Oswald J. et al. 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

¹² Copp H., Compliance With Antibiotic Prophylaxis In Children With Vesicoureteral Reflux : Results From A National Pharmacy Claims Database. The Journal Of Urology 2010; 183 (5):1994-2000.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Neuf études spécifiques ont été fournies dans le dossier :

- 2 études^{15 16} prospectives comparatives (une étude comparant l'efficacité de DEFLUX à MACROPLASTIQUE, et une étude comparant la prise en charge d'un RVR chez l'enfant par DEFLUX, une antibioprophylaxie, ou une simple surveillance);
- 1 revue systématique¹⁷ incluant 47 études (7303 uretères traités par Dextranome/acide Hyaluronique (DX/HA));
- 5 études rétrospectives^{18 19 20 21 22} n'ont pas été retenues compte tenu de leur faible qualité méthodologique;
- 1 publication²³ rapportant les résultats d'une enquête de satisfaction n'a pas été retenue dans la mesure où elle ne renseignait pas sur l'efficacité du dispositif avec des critères objectifs.

L'étude Brandström et al.¹⁵, 2010

Cette étude multicentrique prospective randomisée avait pour objectif la comparaison d'une prise en charge du reflux vésico-rénal (RVR) soit par injection endoscopique de DEFLUX, soit par antibioprophylaxie, ou par simple surveillance, chez 203 enfants suivis pendant deux ans. Les enfants (128 filles et 75 garçons) inclus dans cette étude étaient âgés de 1 à 2 ans avec des RVR de grade III à IV (selon la classification internationale des reflux).

A 2 ans, 185/203 enfants pour lesquels une urétérocystographie permettant d'établir le niveau de gravité du reflux a pu être réalisée ont été analysés (n=68 dans le groupe «antibioprophylaxie», n=52 dans le groupe «DEFLUX» et n=65 dans le groupe avec «surveillance»).

Un meilleur taux de résolution du RVR (défini par une absence de reflux vésico-rénal) ou une amélioration du RVR (définie par une diminution du grade de sévérité à un grade I ou II) était obtenu dans le groupe avec injection de «DEFLUX» chez 37/52 patients par rapport au groupe avec «antibioprophylaxie» (27/68) et celui avec «simple surveillance» (31/65). Cette résolution ou amélioration du RVR était significativement plus élevée dans le groupe «DEFLUX» versus «l'antibioprophylaxie» (p=0.0002) et versus une «simple surveillance» (p=0.003).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe «antibioprophylaxie» et celui avec «surveillance».

Parmi les 66 enfants randomisés dans le groupe avec injection de DEFLUX, 13/66 (20%) développaient un nouveau reflux dilatant vésico-rénal.

¹³ G.Roussey-Kesler et al., Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux : results from a prospective randomized study. The journal of urology 2008;179 : 674-679.

¹⁴ Marco Pennesi, Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis and Renal Scars? A randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2008; 121(6):1489-94.

¹⁵ Brandström et al. The Swedish Reflux Trial in Children :I. Study and design and study population characteristics. The journal of urology 2010; 184: 274-279

¹⁶ 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): Short-Term Prospective Comparative Study. Urologia Internationalis 2011; 87:299-303

¹⁷ Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux : Systemic Review. Pediatrics 2010;125:1010-19.

¹⁸ Kaye J., Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: Defining measures of success, Journal of Pediatric Urology 2012; 8: 297-303

¹⁹ Puri p et al. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in 1,551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. The journal of urology 2012; 188:1485-89

²⁰ Stredele RJF, et al., Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: Comparison of different bulking agents. Journal of Pediatric Urology 2013; 9 (1):76-77

²¹ Bae et al., Endoscopic subureteral injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children: polydimethylsiloxane (macroplastique) versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer (deflux). korean journal of urology 2010; 51:128-131

²² Kalisvaart et al. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double hit endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. Journal of pediatric urology, 2012; 8:359-65

²³ T. Neveus, Parental experiences and preferences regarding the treatment of vesicoureteral reflux. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2012; 46: 26-30

Cette étude rapportait également la survenue de 75 infections urinaires fébriles récidivantes durant la période de suivi chez 49 enfants (67 infections chez 42 filles et 8 infections chez 7 garçons). Ce taux de récurrence d'infections urinaires fébriles était significativement plus élevé chez les filles.

Dans le sous-groupe des filles, ce taux de récurrence était significativement plus élevé dans le groupe avec «surveillance» *versus* le groupe « antibioprophylaxie » et *versus* « DEFLUX ». En revanche, aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes « antibioprophylaxie » et « DEFLUX » chez les filles, ou entre les trois groupes de traitement dans le sous-groupe des garçons.

En termes d'aggravation des lésions rénales (définie par de nouvelles lésions et une détérioration des lésions présentes à l'inclusion) à 2 ans, aucune différence significative n'était observée entre les trois groupes de traitement.

Des nouvelles lésions rénales étaient observées chez 15 enfants.

Les résultats de cette étude sont détaillés en annexe.

L'étude Kim¹⁶ et al., 2011

Cette étude monocentrique prospective randomisée avait 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 (RVR) chez l'enfant.

Cette étude avait une durée de suivi de 3 mois et a inclus 85 patients avec un reflux persistant de grade II à V (selon la classification internationale des reflux) associé à des infections urinaires récidivantes.

Au total, 12 enfants ont été perdus de vue au cours du suivi. L'analyse a donc porté sur 73 patients (106 uretères). 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 la présence d'un reflux vésico-rénal de grade I.

L'unité statistique prise en compte pour les résultats est l'uretère et non le patient, soit 106 uretères. 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 résultats de cette étude sont détaillés en annexe.

La revue systématique Routh¹⁷ et al., 2010

Cette revue systématique publiée en 2010 incluait 47 études (7303 uretères traités) rapportant des taux de succès dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant traité par une injection de Dextranome/acide Hyaluronique (DX/HA).

L'objectif de cette revue systématique avec méta-régression était d'expliquer l'hétérogénéité des résultats observés dans les études avec l'aide de modèles de régression, et d'étudier les différentes caractéristiques liées aux études ou aux patients susceptibles d'avoir un impact sur ces résultats.

L'unité statistique prise en compte pour les résultats est l'uretère et non le patient. Le nombre de patients n'est pas renseigné.

Au final, cette revue systématique rapportait un taux de succès défini par la résolution du reflux ou un RVR de grade I de 5 633/7 303 uretères traités avec succès (77%, [IC95 : 76-78%]). Le test d'hétérogénéité étant significatif, une analyse avec modèles de régression était réalisée. Cette revue systématique concluait que le principal facteur affectant le taux de succès de RVR était le grade du RVR préopératoire.

Cependant, cette revue systématique n'incluait pas uniquement des études avec DEFLUX mais l'ensemble des études dont le traitement était un mélange de DX/HA dans le reflux vésico-rénal chez l'enfant. Par ailleurs, les études retenues étaient majoritairement de faible niveau de preuve (études rétrospectives, non comparatives de type série de cas ou cohorte).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude Brandström *et al.*¹⁵ des effets indésirables étaient rapportés chez 6/52 patients du groupe avec injection de DEFLUX : 1 cas de dilatation urétéro-calicelle transitoire, 1 cas d'infection urinaire fébrile, 1 cas de complication liée à l'anesthésie, 1 cas de rétention urinaire, une obstruction de la jonction urétéro-vésicale et 1 cas de sténose urétérale sans signe d'obstruction.

Dans l'étude Kim¹⁶ *et al.*, 5/73 patients avaient une infection urinaire post-opératoire (3 cas avec MACROPLASTIQUE et 2 cas avec DEFLUX) rapportée. Parmi ces cas, deux patients avaient un RVR persistant de grade élevé.

En termes de matériovigilance, un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PSUR) fait état de 11 cas d'effets indésirables liés à l'injection en 2011. Parmi ces effets indésirables figurent : 1 inefficacité au traitement, 1 cas de pyrexie, 4 abcès urétéraux, 4 cas d'obstructions urétérales, et 1 infection urinaire.

Au final, par rapport à la précédente évaluation, deux études prospectives contrôlées randomisées avec des résultats à court (3 mois) et moyen (2 ans) terme ainsi qu'une revue systématique relatives au dispositif DEFLUX ont été fournies. La Commission a considéré que ces données complémentaires ne remettaient pas en cause son précédent avis.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il existe actuellement plusieurs options au traitement du RVR 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 urétéro-vésicale est une option. Cependant, ce traitement chirurgical est 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 2010²⁴ et l'European Association of Urology (EAU) en 2012²⁵ sont disponibles.

Elles 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 récidivantes²⁴.

Par ailleurs, dans les recommandations européennes²⁵ 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, de la présence de lésions rénales ou de symptômes, 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

²⁴ 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>

²⁵ European Association of Urology. EAU Guideline on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012; 62:534-42.

être rapidement initié en cas d'infection fébrile récidivante. Chez les patients avec de fréquentes récurrences d'infection urinaire fébrile, une correction définitive du reflux par chirurgie ou par injection endoscopique est le traitement à privilégier».

La Commission considère que l'injection endoscopique sous-muqueuse et sous-méatique d'agents de comblement a un intérêt thérapeutique dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au final, la Commission estime que DEFLUX a un intérêt thérapeutique dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante et sous antibioprophylaxie.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le reflux vésico-rénal est un reflux de l'urine dans l'uretère. C'est une anomalie fréquente chez l'enfant entraînant des complications à court, moyen et long terme :

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La fréquence du reflux vésico-rénal évolue en fonction de l'âge²⁶ du patient.

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 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.

²⁶ Averous M, Biserte J, Dore B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte. Prog Urol. 1998 ; 8 : 663 - 941.

04.2.3. IMPACT

DEFLUX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement du reflux vésico-rénal 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 DEFLUX 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 dans le traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'injection doit être réalisée par un urologue doté de matériel endoscopique pédiatrique adapté.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Aucune étude comparative ne permet de positionner DEFLUX à la chirurgie ouverte. Le comparateur retenu est l'implant urétéral de polydiméthylsiloxane, MACROPLASTIQUE actuellement inscrit sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir une supériorité de DEFLUX par rapport à MACROPLASTIQUE.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à MACROPLASTIQUE

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE 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. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

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. 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 rapport²⁶, 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.

A titre informatif pour le traitement du reflux vésico-rénal (endoscopie et chirurgie ouverte), le nombre d'actes réalisés en 2012, dans les bases de données des établissements publics et privés est :

		Nb d'actes	Total traitement endoscopique :
JCLE004/0	Injection sous muqueuse intra-urétérale de matériel hétérologue, par endoscopie	1564	1564
JCEA002/0	Réimplantation urétérovésicale unilatérale avec création de montage antireflux, par abord direct	502	Total chirurgie ouverte :
JCEA001/0	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 DEFLUX ne peut être estimée précisément mais elle ne devrait pas être supérieure à 3600 patients par an. A titre informatif, la population rejointe est estimée au maximum à 1600 cas par an.

ANNEXE Données cliniques

Référence	THE SWEDISH REFLUX TRIAL : Etude contrôlée randomisée multicentrique Brandström et al. The swedish Reflux Trial in Children :I. Study and design and study population characteristics. The journal of urology 2010; 184: 274-279 Holmdal et al. The swedish reflux trial in children : II vesico-ureteral reflux outcome, The journal of urology. 2010; 184 (issue): 280-285 Brandström P et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. The journal of urology. 2010;184 (1): 286-91. Brandström P et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. The journal of urology. 2010 ; 184 (1): 292-7. Sillén U, et al. The Swedish reflux trial in children: V. Bladder dysfunction. The journal of urology. 2010; 184 (1): 298-304.
Type de l'étude	Etude multicentrique contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Cette étude a débuté en décembre 2000, et s'est achevée en avril 2009.
Objectif de l'étude	Comparer chez des enfants la prise en charge du reflux vésico-rénal (RVR) par injection endoscopique, par antibioprophylaxie ou par simple surveillance
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Enfant atteint de RVR de grade III à IV - Age de 1 à 2 ans Critères de non inclusion : -Antécédent de chirurgie uro-génitale -Malformation (sauf duplication) de l'uretère -Pathologie neurologique connue -Calcul rénal -Débit de filtration glomérulaire < 70 ml/min/1,73 m² -« masse fonctionnelle rénale » < 15% ; - suspicion de non observance
Cadre et lieu de l'étude	23 centres pédiatriques (22 centres en Suède et 1 centre en Norvège)
Produits étudiés	- Groupe avec antibioprophylaxie (0,5 à 1 mg/kg par jour de Triméthoprim ou en seconde intention [1mg/kg/j de Nitrofurantoïne ou 5mg/kg/j de Cefadroxil]) - Groupe avec traitement endoscopique par injection de DEFLUX (le traitement endoscopique était associé à une antibioprophylaxie jusqu'à disparition du RVR ou diminution à un grade I/II de RVR) - Groupe avec simple surveillance (sans mesure de prévention)
Critères de jugement	Les critères de jugement sont multiples : Grade du RVR (établi par urétrocystographie), incidence des infections urinaires fébriles durant le suivi (définies par une Bactériurie > 100 000 ufc/ml et Température > 38,5°C), évolution des lésions rénales (établies par scintigraphie rénale au DMSA), les complications.
Taille de l'échantillon	203 enfants inclus et randomisés dans trois groupes : - Groupe « antibioprophylaxie » n=69 - Groupe « DEFLUX » n=66 - Groupe « surveillance » n=68
Méthode de randomisation	Randomisation par ordinateur avec facteurs de stratification sur le centre, le sexe, les antécédents d'infection urinaire, la taille de la vessie, la duplication de l'uretère

Méthode d'analyse des résultats	Test de Mantel-Haenszel																																												
RESULTATS																																													
Nombre de sujets analysés	203 enfants de 1 à 2 ans étaient inclus et randomisés dans cette étude avec un grade de RVR de III ou IV (ce reflux était détecté à la suite d'une infection urinaire pour 194 enfants ou après un diagnostic prénatal pour 9 enfants). A deux ans, 185 enfants avaient une urétrocystographie et étaient analysés en terme d'évolution du grade de sévérité du RVR [n=68 dans le groupe « antibioprophylaxie », n=52 dans le groupe « DEFLUX », et n=65 dans le groupe « surveillance »] : - 9 enfants se sont retirés de l'étude (8 dans le groupe « DEFLUX » et 1 dans le groupe « antibioprophylaxie ») ; - 7 violations au protocole (5 dans le groupe « DEFLUX » et 2 dans le groupe « surveillance ») ; - 1 rétention urinaire (dans le groupe « DEFLUX ») ; - 1 perdu de vue lié à un déménagement (dans le groupe « surveillance ») A deux ans, 201 enfants avaient une scintigraphie rénale au DMSA et étaient analysés en termes d'évolution des lésions rénales. Refus de l'examen par scintigraphie pour deux patients.																																												
Durée du suivi	La durée de suivi était de 2 ans																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	203 enfants inclus (128 filles et 75 garçons) avec un âge médian de 1,8 ans chez les filles et 1,7 ans chez les garçons.																																												
	<table><tr><th>Grade du RVR selon l'IRSC*</th><th>Filles</th><th>Garçons</th><th>Total</th></tr><tr><td>IV-IV</td><td>5</td><td>3</td><td>8</td></tr><tr><td>IV-III</td><td>7</td><td>10</td><td>17</td></tr><tr><td>IV-II</td><td>6</td><td>7</td><td>13</td></tr><tr><td>IV-I</td><td>6</td><td>1</td><td>7</td></tr><tr><td>IV-0</td><td>16</td><td>16</td><td>32</td></tr><tr><td>III-III</td><td>21</td><td>10</td><td>31</td></tr><tr><td>III-II</td><td>20</td><td>11</td><td>31</td></tr><tr><td>III-I</td><td>2</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>III-0</td><td>45</td><td>15</td><td>60</td></tr><tr><td></td><td>128</td><td>75</td><td>203</td></tr></table>	Grade du RVR selon l'IRSC*	Filles	Garçons	Total	IV-IV	5	3	8	IV-III	7	10	17	IV-II	6	7	13	IV-I	6	1	7	IV-0	16	16	32	III-III	21	10	31	III-II	20	11	31	III-I	2	2	4	III-0	45	15	60		128	75	203
	Grade du RVR selon l'IRSC*	Filles	Garçons	Total																																									
	IV-IV	5	3	8																																									
	IV-III	7	10	17																																									
	IV-II	6	7	13																																									
	IV-I	6	1	7																																									
	IV-0	16	16	32																																									
	III-III	21	10	31																																									
	III-II	20	11	31																																									
III-I	2	2	4																																										
III-0	45	15	60																																										
	128	75	203																																										
IRSC : International Reflux Study in Children																																													
Les caractéristiques des patients à l'inclusion selon le traitement alloué ne sont pas rapportées dans ce résumé tabulé mais font l'objet d'une publication ²⁷ . Ces caractéristiques étaient comparables à l'inclusion.																																													
Résultats inhérents aux critères de jugement	Les critères de jugements principaux étaient définis par le grade du RVR à 2 ans, l'incidence des infections urinaires fébriles et l'évolution des lésions rénales durant le suivi.																																												
	<u>Grade du RVR</u> Les données relatives à l'évolution de la gravité du RVR à 2 ans font l'objet d'une publication ²⁸ .																																												
	A 2 ans le taux de résolution du RVR et de diminution du grade de sévérité du RVR à un grade I/II était de 37/52 dans le groupe avec injection de DEFLUX. Ce taux était de 27/68, et 31/65 respectivement dans les groupes avec																																												

²⁸ Holmdahl et al. The Swedish Reflux Trial in Children: II. Vesicoureteral Reflux Outcome. The journal of urology 2010; 184: 280-285

antibioprophylaxie et avec surveillance.
 Cette amélioration et résolution du RVR était significativement plus élevée dans le groupe « DEFLUX » *versus* « antibioprophylaxie » ($p=0.0002$) et *versus* « surveillance » ($p=0.003$). en revanche, Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe « antibioprophylaxie » et celui avec « surveillance ».

	Absence de RVR	Grade RVR					
		I	II	III	IV	V	
Antibioprophylaxie	9	3	15	27	14	14	68
Injection endoscopique	20	2	15	12	3	3	52
Surveillance	10	7	14	21	13	13	65
Total	39	12	44	60	3	30	185

Infections urinaires

Les données relatives à l'incidence des infections urinaires durant le suivi font l'objet d'une autre publication²⁹.

Le taux de récurrence des infections urinaires fébriles à 2 ans rapportés dans cette publication était de 67 infections urinaires fébriles récidivantes chez 42 filles et 8 infections urinaires fébriles récidivantes chez 7 garçons. La différence était significative ($p=0.0002$)

Dans le sous-groupe des filles, il était rapporté un taux de récurrence d'infections urinaires fébriles chez 8/43 patients dans le groupe « antibioprophylaxie », 10/43 patients dans le groupe « DEFLUX » et 24/42 patients dans le groupe « surveillance ».

Ce taux était significativement plus élevé dans le groupe avec « surveillance » *versus* le groupe « antibioprophylaxie » ($p=0,0002$) ou dans le groupe « surveillance » *versus* « DEFLUX » ($p=0.0014$).

En revanche, aucune différence significative n'était rapportée entre les groupes « DEFLUX » et « antibioprophylaxie » et entre les différents traitements dans le sous-groupe des garçons.

	N patients avec infections urinaires/N total de patients (N infections urinaires)		N patients
	Filles	Garçons	
Antibioprophylaxie	8/43 (11)	2/26 (2)	69
Injection endoscopique (DEFLUX)	10/43 (14)	4/23 (4)	66
Surveillance	24/42 (42)	1/26 (2)	68
Total	42/128 (67)	7/75 (8)	203

Lésions rénales³⁰

Les données relatives aux lésions rénales durant le suivi font l'objet d'une troisième publication.

A deux ans, 2 enfants sur 203 n'ont pas passé d'examen par scintigraphie rénale au DMSA.

-Une aggravation des lésions rénales (définie par de nouvelles lésions et une détérioration des lésions présentes à l'inclusion) à 2 ans, était retrouvée chez un total de 24 enfants. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de traitement en termes d'aggravation des lésions.

Cette aggravation des lésions était retrouvée majoritairement chez les enfants avec infections urinaires fébriles.

²⁹ Brandström et al. The swedish Reflux Trial in Children : III. Urinary tract infection pattern. The journal of urology 2010; 184: 286-291

³⁰ Brandström P, Nevéus T, et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. The journal of urology 2010 ;184 (1): 292-7.

³¹ Sillén U, Brandström P, et al. The Swedish reflux trial in children:V. Bladder dysfunction. The journal of urology. 2010;184 (1): 298-304.

	-De nouvelles lésions rénales étaient observées chez 15 enfants à 2 ans. Il s'agissait de 13 filles (8 dans le groupe « surveillance » et 5 dans le groupe « DEFLUX ») et de 2 garçons (1 dans le groupe « surveillance » et 1 dans le groupe « DEFLUX »). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement « DEFLUX » versus « surveillance » ou « DEFLUX » versus « antibioprophylaxie » en termes d'apparition de nouvelles lésions rénales. En revanche, le nombre de patients avec des nouvelles lésions rénales était significativement plus élevé dans le groupe avec « surveillance » par rapport à celui avec « antibioprophylaxie ». <u>Dysfonctionnement vésical³¹</u> Ce critère d'évaluation étant qualifié « d'optionnel » et n'étant pas clairement identifié comme un critère principal prédéfini dans le protocole, ces résultats ne sont pas rapportés mais ils ont fait l'objet d'une publication supplémentaire.
Effets indésirables	Des effets indésirables ont été rapportés chez 6 patients du groupe avec injection de DEFLUX : 1 cas de dilatation urétéro-calicielle transitoire, 1 cas d'infection urinaire fébrile, 1 cas de complication liée à l'anesthésie, 1 cas de rétention urinaire, une obstruction de la jonction urétéro-vésicale et 1 cas de sténose urétérale sans signe d'obstruction.
Commentaires	Nombre de sujets nécessaires défini a priori non atteint. Les critères de jugement et analyses en sous-groupes sont multiples avec un risque d'inflation du risque de première espèce. Un des auteurs fait état d'un conflit d'intérêt (intérêt financier) avec le fabricant. Etude réalisée en ouvert (avec une relecture centralisée en aveugle des données par un radiologue). Il est à noter qu'après randomisation 18 patients ne sont pas analysés pour les raisons énoncées dans le paragraphe « Nombre de sujets analysés »

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 récurrentes 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				
		fille	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	<u>Résultats par grade de sévérité</u> (établi par urétrocystographie) : 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 rapporté (défini par l'absence de RVR ou une diminution de la sévérité du grade initial à un grade I) était de 48/55 uretères traités dans le groupe MACROPLASTIQUE et 43/51 uretères traités dans le groupe DEFLUX. La différence entre les deux groupes n'était pas significative.							
Effets indésirables	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.							
Commentaires	Critère principal de jugement non défini. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé a priori et résultats à court terme (trois mois).							