

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2014

CONCLUSIONS

INTEGRA Dermal Regeneration Template, matrices de régénération dermique bicouche ou monocouche

Demandeur : Integra LifeSciences Services (France)

Fabricant : Integra LifeSciences Corporation (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	<u>INTEGRA bicouche :</u> - brûlures graves, du 3ème degré, après excision lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante ne peut être effectuée. - pertes de substance cutanée totale, après excision, lorsqu'une autogreffe adéquate ne peut être effectuée et quand l'expansion cutanée n'est pas possible (notamment lors de séquelles de brûlures ou de rétraction). <u>INTEGRA monocouche :</u> Reconstruction en cas de perte post-excision de substance tégumentaire d'épaisseur totale lorsqu'il existe, selon l'avis du chirurgien traitant, un avantage potentiel pour le patient en termes d'amélioration des résultats de reconstruction ou de la réduction des risques de morbi-mortalité.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique, lorsqu'une greffe classique (autogreffe ou allogreffe) n'est pas disponible, n'est pas techniquement possible ou présente d'importants risques d'échec (en termes de prise de greffe ou de rétractions importantes, selon la localisation). - l'intérêt de santé publique, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'existence de besoins non couverts
Comparateurs retenus :	<u>INTEGRA bicouche :</u> autogreffes pour les indications retenues dans les brûlures lambeaux pédiculés ou lambeaux libres pour les indications retenues dans les pertes de substance cutanée totale <u>INTEGRA monocouche :</u> greffes classiques (autogreffe ou allogreffe) pour les indications retenues
Amélioration du SA :	<u>INTEGRA bicouche :</u> - ASA III dans les brûlures graves, du 3ème degré, après excision lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante ne peut être effectuée, par rapport aux allogreffes et xenogreffes (lorsque les autogreffes ne sont pas réalisables), dans les zones à risque fonctionnel majeur ou compte tenu de l'étendue de la

	surface cutanée altérée - ASA V par rapport aux lambeaux pédiculés ou lambeaux libres dans les pertes de substance cutanée totale, après excision, lorsqu'une autogreffe adéquate ne peut être effectuée et quand l'expansion cutanée n'est pas possible (notamment lors de séquelles de brûlures ou de rétraction). <u>INTEGRA monocouche</u> : - ASA V par rapport aux greffes classiques (autogreffe ou allogreffe) dans les reconstructions en cas de perte post-excision de substance tégumentaire d'épaisseur totale lorsqu'il existe, selon l'avis du chirurgien traitant, un avantage potentiel pour le patient en termes d'amélioration des résultats de reconstruction ou de la réduction des risques de morbi-mortalité.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	La demande est notamment argumentée à l'aide de nombreuses séries de cas (non retenues) et une étude contrôlée randomisée. Cette étude avait pour objectif de comparer INTEGRA en version bicouche à l'autogreffe / allogreffe dans la prise en charge de brûlures graves chez l'enfant. Elle a inclus 20 patients (10 par groupe) pour un suivi de 24 mois. Le nombre de patients nécessaires n'était pas calculé a priori et il n'y avait pas de critère principal défini. Les critères d'évaluation étaient multiples. Cette étude est de faible niveau de preuve
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation nécessite des conditions d'asepsie chirurgicale, une équipe chirurgicale et un plateau technique spécialisés (centres de grands brûlés, centres de chirurgie plastique et réparatrice notamment). Une bonne connaissance de la cicatrisation et une formation suffisante à la technique des équipes de bloc opératoire (infirmiers et chirurgiens) sont nécessaires. INTEGRA s'utilise après excision méticuleuse de la brûlure, permettant d'éliminer du lit de la plaie l'intégralité de l'escarre de coagulation ou du tissu dévitalisé. Une hémostase complète doit être obtenue avant l'application de la matrice. Celle-ci doit être adaptée aux berges de la plaie excisée pour limiter la formation des cicatrices. La couche matricielle de collagène doit être en contact direct avec la plaie excisée. Lors des pertes de substances cutanées totales (hors brûlures), le dispositif est inséré dans la perte de substance puis suturé aux berges de la plaie dans les mêmes conditions. INTEGRA monocouche s'applique sous une autogreffe épidermique fine. INTEGRA bicouche implique le remplacement ultérieur de la couche siliconée par une autogreffe épidermique fine. Les soins postopératoires sont similaires à ceux d'une autogreffe.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données.
Population cible :	La population cible d'INTEGRA bicouche ne peut être estimée avec précision. Au moins 300 patients par an seraient concernés dans l'indication des brûlures graves. Les données sont insuffisantes pour estimer la population cible dans les pertes de substance totale, ainsi que dans les indications spécifiques d'INTEGRA monocouche.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

- INTEGRA Dermal Regeneration Template (membrane bicouche) :

Dimensions	Référence / boîte de 1	Référence / boîte de 5
5 cm x 5 cm	82021	82025
10 cm x 12,5 cm	84051	84055
10 cm x 25 cm	84101	84105
20 cm x 25 cm	88101	88105

- INTEGRA Dermal Regeneration Template (membrane monocouche) :

Dimensions	Référence / boîte de 1	Référence / boîte de 5
5 cm x 5 cm	62021	62025
10 cm x 12,5 cm	64051	64055
10 cm x 25 cm	64101	64105
20 cm x 25 cm	68101	68105

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Le demandeur revendique les mêmes indications pour l'ensemble des références, soit :

- Reconstruction en cas de perte post-excision de substance tégumentaire d'épaisseur totale lorsqu'il existe, selon l'avis du chirurgien traitant, un avantage potentiel pour le patient en termes d'amélioration des résultats de reconstruction ou de la réduction des risques de morbi-mortalité.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le demandeur revendique l'absence de compareur direct adapté.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Une première demande d'inscription a été déposée en 2008. L'avis favorable rendu par la Commission le 27 mai 2008 n'a pas été suivi d'une inscription sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standards Institution, 0086, Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

- INTEGRA Dermal Regeneration Template (bicouche) est un substitut dermique composé :
 - en surface, d'une couche en silicone perméable à la vapeur d'eau ;
 - au contact de la zone excisée, d'une matrice poreuse réticulée résorbable de collagène et de glucosamynoglicane (chondroïtine 6 sulfate).
- INTEGRA Dermal Regeneration Template (monocouche) est composé de la seule matrice poreuse réticulée résorbable de collagène et de glucosamynoglicane, destinée à être recouverte dans le même temps opératoire d'une greffe de peau mince.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

- INTEGRA bicouche : substitution temporaire de l'épiderme par contrôle des échanges gazeux (couche en silicone) ; comblement de substance et support à la régénération du derme (matrice poreuse) ;
- INTEGRA monocouche : comblement de substance sous autogreffe et support à la régénération du derme (matrice poreuse).

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 01/07/2013), les actes associés à la pose d'un substitut dermique sont référencés sous les chapitres 16.3.8, 16.3.10 et 16.5.5 (voir annexe 1).

04 SERVICE ATTENDU

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

Deux études de faible niveau de preuve avaient été retenues dans l'avis du 27 mai 2008: une étude contrôlée randomisée portant sur 149 patients avec un pronostic vital engagé admis en service de brûlés (Heimbach et al, 1988) et une série prospective de 222 patients dans la même indication réalisée par la même équipe (Heimbach et al, 2003).

En dépit des risques infectieux qui peuvent être liés à l'utilisation sur des grandes surfaces, les experts consultés avaient souligné l'utilité pratique des substituts dermiques temporaires, et la place occupée par INTEGRA comme alternative dans la prise en charge des patients souffrant de délabrements dermiques importants.

Les applications prioritaires identifiées étaient les zones à risque fonctionnel majeur, quelle que soit l'étiologie du délabrement dermique : brûlures, séquelles de brûlures, pathologies infectieuses nécrosantes, maladies bulleuses, traumatismes divers, tumeurs, etc.

Sur la base de ces données la commission avait attribué :

- Un service attendu suffisant dans les indications suivantes :
 - brûlures graves, du 3^{ème} degré, après excision lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante ne peut être effectuée.
 - pertes de substance cutanée totale, après excision, lorsqu'une autogreffe adéquate ne peut être effectuée et quand l'expansion cutanée n'est pas recommandée ou acceptée par le patient (notamment lors de séquelles de brûlures ou de rétraction).
- En absence de comparateur, une ASA III dans les brûlures graves et une ASA V dans les pertes de substance

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Une revue systématique¹ menée sur les bases MEDLINE et COCHRANE (période de recherche : 1950-12/2011) a retenu un total de 13 études portant sur 445 patients, dont 219 patients ayant reçu INTEGRA et 226 patients le dispositif concurrent GraftJacket. Parmi ces études 10 étaient des séries de cas de faible niveau de preuve (niveau IV, dont 8 étaient réalisées avec INTEGRA) et 3 étaient des études de haut niveau de preuve réalisées avec GraftJacket (2 études de niveau II et 1 étude de niveau I).

Les conclusions de cette revue sont que les matrices dites acellulaires constituent des traitements adjuvants utiles, permettant la néovascularisation de tissus et structures exposés sans créer des risques supplémentaires. Les auteurs soulignent l'importance de la qualité de la préparation de la plaie mais ne peuvent conclure en termes d'efficacité comparée par rapport aux autres options thérapeutiques.

Au total cette revue n'apporte aucune donnée de haut niveau de preuve concernant l'intérêt spécifique du dispositif INTEGRA.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande est argumentée à l'aide d'une recherche bibliographique ayant permis d'identifier 42 études publiées entre 1981 et 2012 portant sur au moins 10 patients. La majorité de ces études sont des séries de cas de faible niveau de preuve, qui ne sont pas retenues par la commission.

Une étude contrôlée randomisée est également identifiée². Cette étude avait pour objectif de comparer INTEGRA en version bicouche à l'autogreffe/ allogreffe dans la prise en charge de brûlures graves (surface cutanée atteinte $\geq 50\%$) chez l'enfant. Elle a inclus 20 patients (10 par groupe) pour un suivi de 24 mois (cf. annexe 2).

Le nombre de patients nécessaires n'était pas calculé a priori. Il n'y avait pas de critère principal défini. Les critères d'évaluation étaient multiples, cliniques et non cliniques : la mortalité, la durée de séjour, les durées opératoires cumulées, le nombre de procédures opératoires, le temps nécessaire pour obtenir la cicatrisation à 95%, le poids, la fonction cardiaque, la taille du foie, le métabolisme, le catabolisme musculaire, la composition minérale osseuse, la densité osseuse, les protéines sériques, les infections, le résultat esthétique, le résultat fonctionnel et le coût.

La surface cutanée altérée des patients inclus était en moyenne de $73 \pm 15\%$ dont $71 \pm 15\%$ avec atteinte du derme.

¹ Lorio, M.P., Ziakas, G. et al. Use of artificial dermal substitute as a bridge in complex finger reconstruction. *Wounds - A compendium of clinical research and practice*, 2012, 24(5), p. 120-123.

² Branski, L. K., Herndon, D. N., Pereira, et al. Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: A randomized pediatric clinical trial. *Crit Care Med.*, 2007, 35(11), p.2615-2623.

L'étude rapporte 4 décès dans le groupe INTEGRA et 3 dans le groupe contrôle (différence non significative).

Des différences significatives en faveur du groupe INTEGRA sont rapportées pour un critère clinique suivi : le score de Hamilton (évolution esthétique) à 12 et à 18-24 mois.

Des infections limitant la prise de la greffe ont été rapportées dans 4 cas dans chacun des groupes (7% en moyenne de la surface de la matrice INTEGRA a été enlevée).

La qualité méthodologique de cette étude est faible.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les effets indésirables identifiés dans la littérature concernent des infections (entre 0 et 40% selon les publications), des hématomes, des détachements de silicone et la prise partielle de l'autogreffe.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour la période 2008-2013 rapportent 65 notifications (au 26 avril 2013) dans le monde entier dont 10 en France. Durant cette période 33.770 unités ont été vendues dans le monde, dont 2.494 unités en France.

Parmi les 65 réclamations, 9 font état d'une infection, sans établir de lien direct avec INTEGRA. Parmi ces 9 réclamations 8 sont issues d'effets indésirables signalés dans le cadre d'études cliniques menées en Europe.

Au total, aucune donnée de haut niveau de preuve n'a été trouvée. Cependant l'utilisation d'INTEGRA est documentée en cas d'absence d'alternative dans les brûlures graves (lorsque la greffe n'est pas disponible, n'est pas techniquement possible ou présente d'importants risques d'échec).

Cette utilisation est soutenue par des avis favorables d'experts dans les brûlures graves et les pertes de substance cutanées, lorsque le risque fonctionnel est avéré.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge initiale du brûlé grave (surface corporelle atteinte $\geq$ à 15 % chez l'adulte, 10 % chez l'enfant, 5-10 % chez le vieillard) fait appel dans un premier temps à des mesures de réanimation (notamment perfusion prévenant l'hypovolémie) associées à des antalgiques morphiniques et des antiulcéreux. Après la période critique des premières heures, l'excision complète des brûlures profondes est pratiquée afin de prévenir une maladie inflammatoire intense liée aux produits de dégradation. L'excision s'effectue en conditions d'asepsie très rigoureuses (centres de brûlés), suivie par la couverture des zones excisées, le dépistage des infections et leur traitement par antibiothérapie adaptée.

La couverture des zones excisées fait appel aux autogreffes de peau mince, réalisables lorsque la surface corporelle brûlée n'excède pas 40% et pouvant être répétées toutes les 3 semaines à partir de sites donneurs intacts. Lorsque la greffe peut être retardée, la technique d'expansion cutanée peut être utilisée pour augmenter la surface cutanée disponible sur un site donneur.

En première intention, les pertes de substance cutanée totale sont également traitées par autogreffe de peau totale ou de lambeaux. L'expansion cutanée est applicable lorsque la greffe peut être retardée. Les allogreffes (dans une moindre mesure les xénogreffes) sont des alternatives de seconde intention.

Les substituts dermiques sont utilisés lorsque les greffes classiques (autogreffe ou allogreffe) ne sont pas disponibles, ne sont pas techniquement possibles ou comportent d'importants risques d'échec (en termes de prise de greffe ou de rétractions importantes, selon la

localisation). Leur inconvénient principal, comparativement aux autogreffes, est l'exposition à un risque infectieux important.

En pratique, l'utilisation des substituts dermiques est le plus souvent réservée aux zones de brûlures où la survenue d'adhérences et de cicatrices rétractiles aurait le plus de retentissement fonctionnel ou esthétique. Il s'agit principalement d'améliorer le pronostic cicatriciel dans des zones comme le visage, le cou et les mains.

INTEGRA bicouche fait partie des substituts dermiques temporaires obtenus par biosynthèse. Les alternatives sont constituées par les homogreffes dans les brûlures, les lambeaux pédiculés ou lambeaux libres en traumatologie.

INTEGRA monocouche fait partie des dispositifs de comblement visant l'utilisation en première intention, toujours sous une autogreffe de peau mince, notamment lorsque des phénomènes d'adhésion sont à redouter (autogreffe à proximité de tendons ou d'une surface osseuse, avec risque fonctionnel lié à l'adhésion).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission souligne les limites des études disponibles concernant l'intérêt d'INTEGRA. Cependant INTEGRA notamment dans sa version bicouche est un dispositif qui dispose d'un avis favorable de la part des professionnels consultés, principalement pour les zones à risque fonctionnel majeur lorsque les greffes classiques ne peuvent être réalisées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les brûlures graves nécessitent des soins de réanimation. Elles engagent le pronostic vital. Les brûlures graves sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation de la qualité de vie ; elles laissent des cicatrices importantes pouvant être une source de problèmes fonctionnels, cosmétiques, psychologiques et/ou relationnels.

La gravité des pertes de substance cutanée totale et de leurs suites dépend du préjudice fonctionnel et/ou esthétique subi. Elles peuvent provoquer une dégradation de la qualité de vie, notamment lorsque le tissu cicatriciel est localisé sur le visage ou les articulations et s'accompagne de rétractions.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête Santé et Protection sociale (SPS)³, réalisée en population générale, en 2000 et 2002 sur les accidents de la vie courante, a fourni des données sur les brûlures. L'enquête réalisée en 2000 indique un taux d'incidence annuel de 18 accidents de la vie courante pour 100 personnes, dont 5,1 % de brûlures⁴. Les données 2002 sont du même ordre, avec un taux d'incidence trimestriel de 5,8 accidents pour 100 personnes, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 18 accidents pour 100 personnes, et un pourcentage de brûlures de 4,9 %⁵. L'application de ces taux à la population française permet d'estimer le nombre

³ Institut de veille sanitaire Les accidents de la vie courante en France selon l'enquête santé et protection sociale 2002. Saint Maurice: INVS; 2005.

⁴ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Garry F. Les accidents de la vie courante en 2000. Point Stat 2003;39.

⁵ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Garry F. Les accidents de la vie courante en France en 2002. Point Stat 2005;41.

annuel d'accidents de la vie courante à près de 11,3 millions et le nombre annuel de brûlures à environ 560 000.

Ces données ne prennent pas en compte les brûlures provenant d'un accident de la circulation ou d'un accident du travail, ni celles provoquées lors d'une tentative de suicide.

Dans les Centres de traitement des brûlés (CTB), les accidents de la vie courante représenteraient plus de 70 % des cas, les accidents du travail 18 % et les tentatives de suicide 5,6 %, alors que les victimes d'accidents de la circulation seraient peu nombreux⁶.

Ainsi, en faisant l'hypothèse que les brûlures consécutives à un accident de la vie courante (soit 560 000 brûlures, d'après les données de l'enquête SPS) représentent 70 % de l'ensemble des brûlures (c'est-à-dire quel que soit le type leur de prise en charge et leur gravité), le nombre de brûlures en France serait d'environ 800 000 par an.

Un rapport publié par l'INVS⁷ a analysé les données du PMSI et a déterminé qu'en 2008 il y avait 12 778 hospitalisations pour brûlures en France métropolitaine, dont 33% concernant des enfants entre 0 et 4 ans. Sur ce total 5 227 séjours avaient lieu dans des hôpitaux disposant d'un CTB (20 hôpitaux en France) et 7 551 dans ceux dépourvus d'un CTB.

Dans 5 % des cas (448 patients), la brûlure était grave, cette proportion étant plus importante chez les enfants de moins de 5 ans et à partir de 20 ans. La durée moyenne de séjour était de 7,5 jours, augmentant significativement avec la gravité des brûlures (29 jours pour les brûlures graves contre 6 jours pour les autres brûlures), l'âge (10,5 jours chez les 65 ans et plus contre 2,9 jours chez les 0-4 ans) et le lieu de séjour (11,8 jours en CTB contre 4,5 jours dans les autres services).

04.2.3. IMPACT

Lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante n'est pas réalisable, INTEGRA répond à un besoin qui n'est pas couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité des brûlures et des pertes de substance cutanée totale, INTEGRA a un intérêt de santé publique.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

INTEGRA bicouche :

- brûlures graves, du 3ème degré, après excision lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante ne peut être effectuée.**
- pertes de substance cutanée totale, après excision, lorsqu'une autogreffe adéquate ne peut être effectuée et quand l'expansion cutanée n'est pas possible (notamment lors de séquelles de brûlures ou de rétraction).**

⁶ Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. Epidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. Pathol Biol 2002;50(2):65-73.

⁷ Institut de veille sanitaire, Rigou,B, Thélot,B. Hospitalisation pour brûlures à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information. Saint Maurice: InVS; 2008.

INTEGRA monocouche :

Reconstruction en cas de perte post-excision de substance tégumentaire d'épaisseur totale lorsqu'il existe, selon l'avis du chirurgien traitant, un avantage potentiel pour le patient en termes d'amélioration des résultats de reconstruction ou de la réduction des risques de morbi-mortalité.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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'utilisation nécessite des conditions d'asepsie chirurgicale, une équipe chirurgicale et un plateau technique spécialisés (centres de grands brûlés, centres de chirurgie plastique et réparatrice notamment). Une bonne connaissance de la cicatrisation et une formation suffisante à la technique des équipes de bloc opératoire (infirmiers et chirurgiens) sont nécessaires.

INTEGRA s'utilise après excision méticuleuse de la brûlure, permettant d'éliminer du lit de la plaie l'intégralité de l'escarre de coagulation ou du tissu dévitalisé. Une hémostase complète doit être obtenue avant l'application d'INTEGRA. La matrice doit être adaptée aux berges de la plaie excisée pour limiter la formation des cicatrices. La couche matricielle de collagène doit être en contact direct avec la plaie excisée. Lors des pertes de substances cutanées totales (hors brûlures), le dispositif est inséré dans la perte de substance puis suturé aux berges de la plaie dans les mêmes conditions.

INTEGRA monocouche s'applique sous une autogreffe épidermique fine.

INTEGRA bicouche implique le remplacement ultérieur de la couche siliconée par une autogreffe épidermique fine.

Les soins postopératoires sont similaires à ceux d'une autogreffe.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Sous réserve de disponibilité, les comparateurs suivants sont retenus :

INTEGRA bicouche :

autogreffes pour les indications retenues dans les brûlures

lambeaux pédiculés ou lambeaux libres pour les indications retenues dans les pertes de substance cutanée totale

INTEGRA monocouche : greffes classiques (autogreffe ou allogreffe) pour les indications retenues

06.2. NIVEAUX D'ASA

Les données comparatives dont bénéficie INTEGRA ont été réalisées avec la version bicouche et sont limitées à la brûlure. Elles ont un faible niveau de preuve.

Cependant, en raison de l'intérêt de santé publique et de la place dans la stratégie thérapeutique d'INTEGRA, la Commission s'est prononcée pour :

INTEGRA bicouche :

- ASA III dans les brûlures graves, du 3^{ème} degré, après excision lorsqu'une autogreffe adéquate ou de taille suffisante ne peut être effectuée, par rapport aux allogreffes et xenogreffes (lorsque les autogreffes ne sont pas réalisables), dans les zones à risque fonctionnel majeur ou compte tenu de l'étendue de la surface cutanée altérée

- ASA V par rapport aux lambeaux pédiculés ou lambeaux libres dans les pertes de substance cutanée totale, après excision, lorsqu'une autogreffe adéquate ne peut être effectuée et quand l'expansion cutanée n'est pas possible (notamment lors de séquelles de brûlures ou de rétraction).

INTEGRA monocouche :

- ASA V par rapport aux greffes classiques (autogreffe ou allogreffe) dans les reconstructions en cas de perte post-excision de substance tégumentaire d'épaisseur totale lorsqu'il existe, selon l'avis du chirurgien traitant, un avantage potentiel pour le patient en termes d'amélioration des résultats de reconstruction ou de la réduction des risques de morbi-mortalité.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques ne permettent pas de calculer la population cible d'INTEGRA.

- Brûlures graves du 3^{ème} degré :

Les données du PMSI indiquent qu'en 2012 le GHM 22Z02x (brûlures étendues, x=1 à 4) a recensé 415 séjours et le GHM 22C02x (brûlures non étendues avec greffe cutanée, x=1 à 4) a recensé 2.738 séjours.

La proportion de patients de ces GHM nécessitant l'utilisation d'un substitut cutané temporaire n'est pas connue ; elle dépend de facteurs multiples incluant la disponibilité d'allogreffes. En considérant que l'utilisation de substituts cutanés temporaires restreinte aux zones de brûlures les plus à risque d'adhérences (visage, cou, mains...) correspond à 10% des patients hospitalisés, au moins 300 séjours par an seraient concernés par l'utilisation d'INTEGRA. Ceci correspond à la borne la plus basse de la population cible dans cette indication.

- Pertes de substance cutanée

Aucune donnée épidémiologique n'existe concernant la proportion de patients pour lesquels une autogreffe adéquate ne peut être effectuée immédiatement, ou pour lesquels l'expansion cutanée n'est pas recommandée ou acceptée

Les données du PMSI recensent en 2012 (hors CMD24) 1.319 patients ayant eu recours à des implants d'expansion cutanée (actes QZLA001/0 et QZLA002/0). Le nombre de patients ne pouvant bénéficier de cette technique n'est pas connu.

D'autre part, les données du PMSI recensent en 2012 (hors CMD24) environ 100.000 patients ayant potentiellement eu recours à des greffes de peau :

Libellé	Codage CCAM	Nombre 2012
Couverture de perte de substance par autogreffe de peau	- QZEA031, 024, 006, 032, 019, et 026 chapitre 16.03.08	15.522
Réparation de perte de substance par lambeau	- QZMA001, 003, 004, 005, 007, 009 - QAMA015, 003, 008, 005, 004, 013, 012 - PZMA004, 005 chapitre 16.03.10	85.344

Le nombre de patients relevant d'un traitement par matrice de régénération dermique pour les pertes de substance cutanée totale ne peut être estimé avec précision. Les experts consultés estiment qu'à terme la population cible serait comparable à celle constatée dans les brûlures.

Au total la population cible d'INTEGRA bicouche ne peut être estimée avec précision. Au moins 300 patients par an seraient concernés dans l'indication des brûlures graves. Les données sont insuffisantes pour estimer la population cible dans les pertes de substance totale ainsi que dans les indications spécifiques d'INTEGRA monocouche

ANNEXE I Actes associés inscrits à la CCAM (version 01/07/2013)

Chapitre 16.3.8 : Couverture de perte de substance par autogreffe de peau :

QZEA006	Autogreffe de peau totale sur plusieurs localisations
QZEA019	Autogreffe de peau en pastilles sur une surface de 10cm ² à 50cm ²
QZEA024	Autogreffe de peau totale sur une localisation de surface égale ou supérieure à 10cm ²
QZEA026	Autogreffe de peau en pastilles sur une surface supérieure à 50cm ²
QZEA031	Autogreffe de peau totale sur une localisation de surface inférieure à 10cm ²
QZEA032	Autogreffe de peau en pastilles sur une surface inférieure à 10cm ²

Chapitre 16.3.10 : Réparation de perte de substance par lambeau local ou régional:

QZMA001	Réparation de perte de substance par lambeau local ou régional muqueux, cutané ou fasciocutané, à pédicule vasculonerveux non individualisé ou non individualisable [lambeau "au hasard"], en dehors de l'extrémité céphalique
QZMA004	Réparation de perte de substance par lambeau local ou régional cutané, fascial, fasciocutané, septocutané, musculaire ou musculocutané, à pédicule vasculaire ou vasculonerveux anatomique, en dehors de l'extrémité céphalique
QZMA005	Réparation de perte de substance par lambeau local ou régional cutané, fasciocutané ou ostéocutané, à pédicule vasculaire ou vasculonerveux anatomique, disséqué en îlot
QZMA007	Réparation de perte de substance par lambeau local ou régional musculaire ou musculocutané, à pédicule vasculaire ou vasculonerveux anatomique, disséqué en îlot
QZMA003	Réparation de perte de substance par lambeau à distance cutané, fasciocutané ou musculocutané, à pédicule transitoire
QZMA009	Réparation de perte de substance par lambeau à distance cutané, fasciocutané, musculaire, musculocutané ou ostéo-musculo-cutané, à pédicule définitif
QAMA015	Réparation de perte de substance du cuir chevelu par lambeau pédiculé
QAMA003	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau frontal à pédicule inférieur
QAMA008	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau scalpant
QAMA005	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau de fascia temporal
QAMA004	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau de fascia temporal avec autogreffe de peau
QAMA013	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau musculaire ou musculocutané
QAMA012	Réparation de perte de substance de l'extrémité céphalique par lambeau de muscle temporal avec autogreffe de peau
PZMA004	Réparation par lambeau libre cutané, fascial, fasciocutané ou souscutané, musculaire, musculocutané, musculotendineux ou osseux avec anastomoses vasculaires
PZMA005	Réparation par lambeau libre ostéocutané, ostéomusculaire ou ostéo-musculo-cutané, avec anastomoses vasculaires

Chapitre 16.5.5 : Greffe de peau pour brûlure :

QZEA002	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 15% à 17,5% de la surface corporelle
QZEA010	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur plus de 20% de la surface corporelle
QZEA011	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 10% à 12,5% de la surface corporelle
QZEA012	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 12,5% et 15% de la surface corporelle
QZEA017	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 7,5% à 10% de la surface corporelle
QZEA021	Greffe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur moins de 2,5% de la surface corporelle

QZEA025	Grefe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 17,5% à 20% de la surface
QZEA037	Grefe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 2,5% à 5% de la surface corporelle
QZEA041	Grefe cutanée pour brûlure en dehors de l'extrémité céphalique et des mains, sur 5% à 7,5% de la surface corporelle
QAEA002	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur moins de 1% de la surface corporelle
QAEA003	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur plus de 12,5% de la surface corporelle
QAEA004	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 10% à 12,5% de la surface corporelle
QAEA006	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 3% à 4% de la surface corporelle
QAEA008	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 4% à 5% de la surface corporelle
QAEA009	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 5% à 7,5% de la surface corporelle
QAEA010	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 1% à 2% de la surface corporelle
QAEA011	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 2% à 3% de la surface corporelle
QAEA012	Grefe cutanée pour brûlure de l'extrémité céphalique, sur 7,5% à 10% de la surface corporelle
QCEA001	Grefe cutanée pour brûlure des deux mains, sur 2,5% à 3,75% de la surface corporelle
QCEA002	Grefe cutanée pour brûlure des deux mains, sur moins de 1,25% de la surface corporelle
QCEA003	Grefe cutanée pour brûlure des deux mains, sur plus de 3,75% de la surface corporelle
QCEA004	Grefe cutanée pour brûlure des deux mains, sur 1,25% et 2,5% de la surface corporelle
QCEA005	Grefe cutanée pour brûlure d'une main, sur moins de 1,25% de la surface corporelle
QCEA006	Grefe cutanée pour brûlure d'une main, sur plus de 1,25% de la surface corporelle

ANNEXE II Données cliniques

Référence	Branski LK, Herndon DN, Pereira C et al. Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: a randomized pediatric clinical trial. Crit Care Med. 2007;35(11) p.2615-2623		
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé		
Date et durée de l'étude	Novembre 2001 à Mars 2003		
Objectif de l'étude	Evaluer les effets d'INTEGRA comparé à l'allogreffe/autogreffe pour la prise en charge de brûlures graves chez l'enfant.		
METHODE			
Critères de sélection	Patients ayant des brûlures sur plus de 50% de la surface corporelle totale (SCT) avec au moins 40% de la SCT atteinte par des brûlures du 3ème degré, admis dans l'étude dans les 72 heures suivant la brûlure et dans un état aseptique.		
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique, hospitalier, Texas, Etats Unis		
Produits étudiés	INTEGRA bicouche recouvert d'un traitement topique associant nitrate d'argent et sulfamides (mafenide acetate, sulfamylon) versus allogreffe/autogreffe. La couche de silicone d'INTEGRA était retirée et remplacée par une autogreffe une fois la vascularisation jugée suffisante.		
Critère de jugement principal	Non précisé		
Critères de jugement	Multiples : mortalité, durée de séjour, temps opératoire cumulé, nombre de procédures opératoires, temps nécessaire pour obtenir la cicatrisation à 95%, poids, fonction cardiaque, taille du foie, métabolisme, catabolisme musculaire, composition minérale osseuse, densité osseuse, protéines sériques, infections, résultat esthétique, résultat fonctionnel et coût.		
Taille de l'échantillon	20 patients		
Méthode de randomisation	Non précisée		
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	20 patients		
Durée du suivi	24 mois, pas de perdus de vue		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe	INTEGRA	Contrôle
	Nombre de patients	10	10
	Patients survivants	6	7
	Garçons	7	9
	Age moyen (ans)	7,4	6,2
	Inhalation	4	6
	Surface corporelle altérée (%)	70±5%	74±4%
	Brûlure du 3ème degré (%)	65±6%	70±3%
Résultats	Seuls les résultats sur les critères cliniques sont retenus : ▪ Mortalité : 4 décès dans le groupe INTEGRA et 3 dans le groupe contrôle, différences non significatives (DNS) ▪ Evolution esthétique (score de Hamilton) : le score de Hamilton moyen est		

	significativement meilleur dans le groupe INTEGRA à 12 mois et à 18-24 mois
Événements indésirables	Infections cutanées : 4/10 dans chaque groupe (bactériennes et fongiques) ; dans le groupe INTEGRA, en moyenne 7% ($\pm 3\%$) de la surface de la greffe été enlevée suite à l'infection. Les différences entre les deux groupes sont non significatives en termes de score de sepsis et d'infection.
Commentaires méthodologie	Critère principal non défini. Méthode de randomisation non décrite. Etude monocentrique Tests statistiques multiples. Financement industriel partiel (Johnson&Johnson Integra Life Sciences) Etude de faible puissance et de faible niveau de preuve.