

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 avril 2018

Faisant suite à l'examen du 20/03/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/04/2018

CONCLUSIONS

DEFLUX, implant urétéral de copolymère

Demandeur : SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM (France)

Fabricant : Q-Med AB (Suède)

Référence : seringue pré-remplie de 1mL

Indications retenues :	Celles définies à la LPPR : 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(s) retenu(s) :	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 :	– <u>Avis de la commission</u> du 5 septembre 2007 et du 13 septembre 2013 – <u>Nouvelles données spécifiques retenues</u> : Deux études prospectives comparatives randomisées : • Une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'une injection unique de DEFLUX versus MACROPLASTIQUE chez 255 patients d'âge médian 50 mois [6 ; 780] avec un reflux vésico-rénal de grade I à V, suivis 3 mois.
---------------------	---

	• Une étude comparant l'efficacité de la réimplantation urétérale (opération de Cohen) et du traitement par injection endoscopique DEFLUX chez 41 patients, adultes et enfants de plus de 1 an, avec un reflux vésico-rénal de grade II à IV, suivis 5 ans.
--	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies à la LPPR, à savoir : 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. La population rejointe est de l'ordre de 1000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue 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

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :
Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est l'implant urétéral de polydiméthylsiloxane, MACROPLASTIQUE (actuellement inscrit sur la LPPR).

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) : Implant urétéral de copolymère, Q-MED, DEFLUX, seringue de 1 ml.

La dernière évaluation de ce dispositif médical par la Commission date du 17/09/2013², ayant été suivie de l'arrêté³ du 06/05/2014 (Journal officiel du 13/05/2014) : Implant urétéral de copolymère, OCEANA, DEFLUX, seringue de 1 ml. Un arrêté du 5 janvier 2017⁴ portant changement de distributeur de l'implant urétéral DEFLUX de la société OCEANA THERAPEUTICS vers la société SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM (SOBI) est paru le 5 janvier 2017 au Journal officiel du 10/01/2017. Caractéristiques du produit

02.1. MARQUAGE CE

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

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/>

² Avis de la Commission du 17/09/2013 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. HAS ; 2013. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4444_DEFLUX_17_septembre_2013_\(4444\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4444_DEFLUX_17_septembre_2013_(4444)_avis.pdf)

³ Arrêté du 06/05/2014 relatif à l'inscription du DM de la société OCEANA THERAPEUTICS 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 13/05/2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

⁴ Arrêté du 05/01/2017 portant changement de distributeur de l'implant urétéral DEFLUX de la société OCEANA THERAPEUTICS Ltd inscrit au 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 10/01/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

02.2. DESCRIPTION

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

02.3. 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

02.4. 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.»

03 SERVICE RENDU

03.1. INTERET DU PRODUIT

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

03.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son premier avis du 5 septembre 2007, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec un ASA de niveau V par rapport à l'implant MACROPLASTIQUE, sur la base des données spécifiques suivantes :

- Cinq études monocentriques prospectives non comparatives^{5, 6, 7, 8, 9} sur le reflux simple. La durée de suivi de ces essais est de 3 mois pour 1122 patients, de minimum 2 semaines pour 107 patients et de 2 à 5 ans pour 49 patients. Le taux de succès (diminution du grade du reflux à un grade ≤ I) par patient, après une injection de DEFLUX varie entre 54% et 82%.
- Une étude prospective non comparative¹⁰ sur le reflux complexe montre un taux de succès (guérison du reflux soit un grade=0), à 3 mois, après une injection, de 47/69 (68%).

⁵ 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(5):1887-92.

⁶ 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(1): 211-5.

⁷ Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. J Urol. 1995;154(2):800-3.

⁸ 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.

⁹ 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(2):1856-9.

¹⁰ 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: 1614-16.

- Trois études monocentriques prospectives comparatives randomisées :
 - Une étude comparant DEFLUX à l'antibioprofylaxie¹¹, chez 61 enfants pendant 12 mois. DEFLUX est significativement plus efficace que la prophylaxie.
 - Une étude comparant DEFLUX et COAPTITE chez 31 enfants¹². Il n'y a pas de différence significative entre les deux produits pour les reflux de grades initiaux II et III.
 - Une étude comparant DEFLUX et MACROPLASTIQUE¹³, chez 72 enfants, pendant 12 mois. Il n'y a pas de différence significative entre les deux produits à 3 mois.

Quatre études rétrospectives n'ont pas été retenues en raison de leur faible niveau de preuve.

Dans son dernier avis du 13 septembre 2013², la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport à l'implant MACROPLASTIQUE, sur la base des nouveaux éléments suivants :

- 2 études prospectives comparatives randomisées :
 - Une étude¹⁴ comparant DEFLUX à l'antibioprofylaxie 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. Cette étude rapporte que DEFLUX est significativement plus efficace comparé à l'antibioprofylaxie ($p=0,0002$) et à une «simple surveillance» ($p=0,003$).
 - Une étude¹⁵ comparant DEFLUX à MACROPLASTIQUE (implant urétéral de polydiméthylsiloxane) chez 85 enfants avec reflux vésico-rénal de grade II à V, suivis pendant trois mois ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes.
- Une revue systématique¹⁶ de la littérature incluant 47 études (7 303 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. Elle n'incluait pas uniquement des études avec DEFLUX et rapportait un taux de succès défini par la résolution du reflux ou un RVR de grade I de 77%, [IC95 : 76-78%].

Trois études^{17,18,19} non spécifiques, 5 études rétrospectives^{20, 21, 22, 23, 24} et une publication²⁵ rapportant les résultats d'une enquête de satisfaction n'étaient pas retenues.

¹¹ Capozza N, Caione P. Dextranomer/Hyaluronic Acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. J Pediatr. 2002;140(2): 230-4

¹² 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(6):1114-9

¹³ Oswald J, Ricabonna M, Lusuuardi L, Bartsch G, Radmayr C. 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

¹⁴ Brandström et al. The swedish Reflux Trial in Children :I. Study and design and study population characteristics. J Urol 2010; 184(1):274-9

¹⁵ Kim S, Shin BS, Hwang IS, Oh KJ, Jung SI, Kang TW 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

¹⁶ Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux : Systemic Review. Pediatrics 2010;125(5):1010-19.

¹⁷ Copp H, Nelson C, Shortliffe L, Lai J, Saigal C, Kennedy W. Compliance With Antibiotic Prophylaxis In Children With Vesicoureteral Reflux : Results From A National Pharmacy Claims Database. J Urol. 2010;183 (5):1994-2000.

¹⁸ Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD 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. J Urol. 2008;179(2):674-9.

¹⁹ 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.

²⁰ Kaye J., Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: Defining measures of success, Journal of Pediatric Urology 2012; 8: 297-303

²¹ Puri p et al. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line

03.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Depuis la précédente évaluation, 2 recommandations internationales ont été actualisées : Les données soutenant la demande sont les recommandations professionnelles de l'American Urological Association (AUA)²⁶ et de l'European Association of Urology (EAU)²⁷ mises à jour en 2017. Ces recommandations, décrites au paragraphe 03.1.2, ne modifient pas la stratégie de traitement du reflux vésico-rénal (RVR) chez l'enfant par rapport aux recommandations antérieures.

03.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux nouvelles études spécifiques de DEFLUX ont été fournies dans le dossier :

- Une étude monocentrique prospective, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité d'une injection unique de DEFLUX versus MACROPLASTIQUE dans le traitement du RVR²⁸
- Une étude monocentrique prospective, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité de la réimplantation urétérale (opération de cohen) et du traitement par injection endoscopique DEFLUX²⁹.

Ces deux études ne sont pas menées chez l'enfant spécifiquement.

Étude Moore et al. , 2014²⁸ : Cette étude est une étude prospective comparant DEFLUX et MACROPLASTIQUE chez un groupe de 255 patients adultes et enfants d'âge médian 50 mois [6 ; 780] atteint de RVR de grade I à V et randomisés pour l'un ou l'autre de ces produits. L'objectif est d'en comparer l'efficacité et la sécurité dans le traitement du RVR. Le taux de succès du traitement est défini par l'absence de RVR sur l'urétrocystographie post intervention; le suivi prévoyait une urétrocystographie à 3 mois et une échographie rénale à 3 mois et 1 an. Une résolution du RVR est obtenue à 3 mois :

- dans 182/202 (90%) des uretères, soit 104/122 (85%) des patients après une première injection de MACROPLASTIQUE,
- et dans 159/197 (81 %) des uretères, soit 101/133 (76%) des patients après une première injection de DEFLUX.

La différence observée est statistiquement significative. Les patients sont suivis sur une durée médiane de 4,3 ans [2-7,8]. Aucune donnée de suivi à 1 an n'est fournie.

Tous les patients inclus dans l'étude sont analysés et permettent de satisfaire le nombre de sujets (en nombre d'uretères) nécessaire défini a priori. Toutefois, la méthodologie de cette étude, ainsi que les caractéristiques des patients inclus en limitent l'interprétation :

treatment in 1,551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. The journal of urology 2012; 188:1485-89

²² Stredlele 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

²³ 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

²⁴ 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

²⁵ T. Neveus, Parental experiences and preferences regarding the treatment of vesicoureteral reflux. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2012; 46: 26-30

²⁶ American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2017.

²⁷ European Association of Urology. EAU Guideline on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2017

²⁸ Moore K, Bolduc S. Prospective study of polydimethylsiloxane vs dextranomer/hyaluronic acid injection for treatment of vesicoureteral reflux. J Urol. 2014 Dec;192(6):1794-9.

²⁹ Garcia-Aparicio L, Rovira J, Blazquez-Gomez E, García-García L, Giménez-Llort A, Rodo J, Morales L. Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: long-term results. J Pediatr Urol. 2013 Aug;9(4):483-7

- L'étude est en effet menée chez des patients adultes et enfants pour tous les grades de sévérité de RVR.
- Les caractéristiques des patients inclus ne permettent pas de savoir s'ils répondent aux indications revendiquées, à savoir pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.
- L'objectif de l'étude n'est pas clairement décrit et ne permet pas de savoir s'il était prévu d'étudier la supériorité d'un des agents de comblement par rapport à l'autre. L'hypothèse hypothéticodéductive n'est pas formulée.
- La méthode de randomisation n'est pas décrite, les deux groupes s'avèrent non comparables puisque les patients sont plus âgés dans le groupe MACROPLASTIQUE (âge médian 58 vs 39 mois $p<0.05$) et présentent des grades de RVR plus élevés dans le groupe MACROPLASTIQUE (124 uretères de grade III à V vs 107 uretères $p<0.05$).
- Le critère de jugement principal est recueilli à 3 mois post intervention seulement.

Étude Garcia Aparicio et al. , 2013²⁹ est un essai contrôlé randomisé comparant DEFLUX à la chirurgie chez 41 patients adultes et enfants de plus de 1 an présentant un RVR de stade II à IV avec des résultats de suivi à 1 et 5 ans. Le taux de succès du traitement est défini par l'absence de RVR sur l'urétrocystographie rétrograde. Elle est prévue à 3 et 12 mois post intervention dans le groupe traitement endoscopique ; à 6 mois post intervention dans le groupe réimplantation urétérale. A 5 ans post intervention, une cystographie isotopique est réalisée dans chaque groupe.

Dans le groupe DEFLUX, 32/35 (91,4%) des uretères reflnants sont résolus à 1 an dont 72% ont nécessité une injection, 28% deux injections. A 5 ans 30/32 (93,5%) uretères reflnants sont résolus, 3 uretères sont exclus de l'analyse car le RVR persistait malgré 2 injections. Dans le groupe réimplantation urétérale, 100% des uretères (32/32) sont résolus à 1 et 5 ans. Les différences observées entre les deux groupes respectivement à 1 an ($p=0,23$) et à 5 ans ($p=0,48$) ne sont pas statistiquement significatives.

Les patients inclus sont des adultes et des enfants de plus de 1 an, d'âge moyen de 55 et 59 mois respectivement dans le groupe DEFLUX et le groupe réimplantation urétérale. Ils avaient tous une antibioprophylaxie associée jusqu'à la résolution documentée par l'urétrocystographie de leur RVR. Dans le groupe DEFLUX, 19 patients sur 22 présentaient à l'inclusion des infections récidivantes, et dans le groupe réimplantation urétérale, 18 patients sur 19. La méthode de calcul de la taille de l'échantillon n'est pas décrite. Trois uretères spécifiquement en échec dans le groupe DEFLUX sont exclus de l'analyse.

03.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude **Moore et al. , 2014²⁸**, les événements indésirables rapportés (en nombre de patients) dans le groupe DEFLUX sont : des douleurs post-opératoires (3 patients), des obstructions urétérales (2 patients). Dans le groupe MACROPLASTIQUE : des douleurs post-opératoires (4 patients), des obstructions urétérales (3 patients) et un cas d'hydronéphrose. Sont également rapportés des récurrences d'infections fébriles : 7% dans chaque groupe.

Dans l'étude **Garcia Aparicio et al. , 2013²⁹**, les événements indésirables rapportés dans le groupe DEFLUX sont : 1 cas d'hématurie et 2 cas d'infection urinaire. Dans le groupe réimplantation urétérale : un cas d'hématurie ayant nécessité une transfusion sanguine et un cas de spasme vésical.

Les données mondiales et françaises issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sont les suivantes :

- Entre 2012 et 2016, en France, plus de 8 000 unités de DEFLUX ont été vendues et 8 (0,1%) événements de matériovigilance ont été signalés. D'après les éléments rapportés par la firme, il s'agissait majoritairement pour les événements de fréquence > 0,004%, d'hydronéphrose (2), d'obstacle urétéral (2), et de réaction à un corps étranger (1).
- Au niveau mondial, entre 2012 et 2016, près de 140 000 unités de DEFLUX ont été vendues et 146 (0,103%) événements de matériovigilance ont été signalés. D'après les éléments rapportés par la firme, il s'agissait majoritairement pour les événements de fréquence > 0,004%, d'hydronéphrose (21), d'obstacle urétéral (19), d'infections des voies urinaires (8), de réaction à un corps étranger (6), de lacération (5), insuffisance rénale (5) et douleur abdominale (5).

Au final, par rapport à la précédente évaluation, deux études prospectives contrôlées randomisées avec des résultats à court (3 mois) et plus long (5 ans) terme ont été fournies. La Commission a considéré que ces données complémentaires ne remettaient pas en cause ses conclusions antérieures.

03.1.2. 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 en 2017 de l'American Urological Association (AUA)³⁰ et l'European Association of Urology (EAU)³¹ n'ont pas évolué sur la prise en charge du RVR depuis les recommandations antérieures de 2010 (AUA) et 2012 (EAU).

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 américaines³⁰ recommandent notamment l'injection endoscopique ou la réimplantation urétérale chez les enfants sous antibioprophylaxie et ayant des infections urinaires fébriles récidivantes.

Par ailleurs, dans les recommandations européennes³¹, 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

³⁰ American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2017.

³¹ European Association of Urology. EAU Guideline on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2017

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.

03.1.3. 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.

03.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

03.2.1. 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 néphrotique pouvant entraîner dialyse et greffe rénale.

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

03.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le reflux vésico-urétéral est une uropathie dont l'incidence chez l'enfant présentant une infection urinaire est estimée entre 30 et 50% en fonction de l'âge.^{31,32}

La prévalence du reflux varie en fonction de deux paramètres que sont l'âge et le sexe. Fréquent entre la naissance et l'âge de 3 à 5 ans, il tend à disparaître avec la croissance.

La majorité des reflux disparaissent spontanément chez les enfants de moins de 1 an présentant un faible grade de sévérité du RVR. Les chances estimées de disparition spontanée sont d'environ 60 à 70% pour les grades I et II ; 30 à 50% pour les grades III à V³³

03.2.3. IMPACT

DEFLUX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

³² Averous M, Biserte J, Dore B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte. Prog Urol. 1998 ; 8 : 663 -941.

³³ Carlos R, Estrada Jr, Carlo C, Passerotti Dionne AG, Craig AP, Stuart BB et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux : results from 2,462 children. J Urol. 2009 Oct;182(4):1535-41.

03.2.4. 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.

04 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

04.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

04.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

05 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

05.1. COMPAREUR RETENU

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

05.2. NIVEAU D'ASR

Une nouvelle étude comparant DEFLUX à MACROPLASTIQUE est fournie. Cette étude, non spécifique des indications faisant l'objet de la demande, est d'interprétation délicate, ses limites ayant été décrites au paragraphe 03.1.1.3. Elle ne permet dans tous les cas 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

06 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

06.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet.

06.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

07 POPULATION CIBLE

En l'absence de données épidémiologiques précises, la population cible du traitement du reflux vésico-rénal par injection endoscopique chez des enfants avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie est difficile à estimer.

A défaut, l'estimation de la population rejointe est proposée. Les bases de données des établissements publics et privés (au travers du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information PMSI) permettent de recenser le nombre annuel d'actes « Injection sous muqueuse intra-urétérale de matériel hétérologue, par endoscopie » (JCLE004/0) associé au traitement du reflux vésico-rénal. Il est stable au cours du temps et s'élève à 1554 en 2014, 1562 en 2015, 1537 en 2016 et 1529 en 2017.

Ces chiffres concernent les adultes et les enfants ; 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.

Afin de préciser l'estimation de la population cible, une analyse a été réalisée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations. Les patients, pour lesquels au moins un implant urétéral DEFLUX ou MACROPLASTIQUE (codes LPPR 3116476, 3138390 et 3148826) a été pris en charge en 2016, ont été identifiés.

Il résulte des analyses effectuées qu'en 2016, 1361 implants urétéraux ont été posés chez 925 patients âgés de moins de 18 ans.

La population cible de DEFLUX ne peut être estimée. La population rejointe est de l'ordre de 1000 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude 1 Moore K, Bolduc S. Prospective study of polydimethylsiloxane vs dextranomer/hyaluronic acid injection for treatment of vesicoureteral reflux. J Urol. 2014 Dec;192(6):1794-9.
Type d'étude	Etude monocentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement entre avril 2005 et février 2011
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'une unique injection endoscopique de DEFLUX versus MACROPLASTIQUE dans le traitement du RVR
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion -RVR documenté par urétrocystographie rétrograde récente (moins de 3 mois) ; -Eligible au traitement chirurgical ; -Participation au suivi planifié, y compris l'urétrocystographie à 3 mois et l'échographie à 3 mois et à 1 an. Critères de non inclusion -Patient ayant déjà eu un traitement endoscopique de RVR ; -Infection active ; -Absence d'imagerie de suivi ; -Dysfonction de l'élimination urinaire non traitée et avérée (par relevés sur 3 jours et questionnaires).
Cadre et lieu de l'étude	1 centre (CHU de Québec)
Produits étudiés	Un groupe avec traitement endoscopique par injection de DEFLUX (copolymère de dextranomère et d'acide hyaluronique.) Un groupe avec traitement endoscopique par injection de MACROPLASTIQUE (polydiméthylsiloxane)
Critère de jugement principal	Taux de succès défini sur l'urétrocystographie par l'absence de RVR à 3 mois post intervention
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-Evaluation des facteurs d'échec du traitement -Occurrence d'effets indésirables du traitement
Taille de l'échantillon	L'unité statistique est l'uretère et non le patient. Il s'élève à 200 uretères par bras, soit 400 au total.
Méthode de randomisation	Non décrite
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse statistique des variables continues utilisait un t-test, celle des variables catégorielles un test de chi-deux ou de fisher
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	122 patients (202 uretères) sont inclus dans le groupe MACROPLASTIQUE, 133 (197 uretères) dans le groupe DEFLUX. Tous les sujets inclus sont analysés
Durée du suivi	Le suivi prévoit une urétrocystographie rétrograde à 3 mois post intervention et une échographie rénale à 3 mois et 1 an post intervention. Le suivi est d'une durée médiane de 4,3 ans

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Groupe MACROPLASTIQUE (n=122 patients)	Groupe DEFLUX (n=133 patients)
	Age médian (mois)	58	39
	Hommes	21	31
	Femmes	101	102
	Atteinte droite	98	87
	Atteinte gauche	104	110
	Duplication rénale	26	26
	Lésion rénale	75	49
	RVR secondaire	7	11
	Antécédent chirurgical urétéral	5	9
	Grade I RVR	21	14
	Grade II RVR	57	76
	Grade III RVR	84	76
	Grade IV RVR	35	27
	Grade V RVR	5	4
	Les patients de chaque groupe ne sont pas comparables en termes : - d'âge puisque plus âgés dans le groupe MACROPLASTIQUE (58 vs 39 mois $p<0,05$) - grade de RVR : plus élevé dans le groupe MACROPLASTIQUE (124 uretères de grade III à V vs 107 uretères $p<0,05$)		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les taux de résolution du RVR obtenus à 3 mois sur l'urétrocytographie sont :		
	Groupe :	MACROPLASTIQUE	DEFLUX
	Uretères	90% (182/202)	81% (159/197)
	patients	85% (104/122)	76% (101/133)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Les différences observées sont statistiquement significatives ($p<0,05$) Les données de suivi initialement prévues à 1 an (échographie rénale) ne sont pas fournies Les échecs de traitements sont documentés pour 50 patients (58 uretères) comme suit après une première injection		
	groupe	MACROPLASTIQUE	DEFLUX
	patients	18	32
	uretères	20	38
	Données de Suivi (uretères)	-8 sous antibioprophylaxie -11 réinjections (73% de résolution) -1 réimplantation urétérale	-15 en observation -19 réinjections (79% de résolution) - 4 réimplantations urétérales
Effets indésirables	L'étude rapporte des récurrences d'infections urinaires fébriles à hauteur de 7% des patients dans chaque groupe ; des douleurs post opératoires à raison de 3/122 patients dans le groupe DEFLUX, 4/133 dans le groupe MACROPLASTIQUE et en enfin un cas d'hydronéphrose dans le groupe MACROPLASTIQUE.		

Référence	Etude 2 Garcia-Aparicio L, Rovira J, Blazquez-Gomez E, García-García L, Giménez-Llort A, Rodo J, Morales L. Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: long-term results. J Pediatr Urol. 2013 Aug;9(4):483-7
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement d'avril 2002 à juin 2004
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité du traitement endoscopique par injection de DEFLUX par rapport à la réimplantation urétérale (intervention de Cohen) dans le traitement du RVR
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion -Patient de plus de 1 an ayant un RVR primaire de grade II, III et IV -Eligible au traitement chirurgical (infection récurrente, détérioration de la fonction rénale, RVR persistant après 2 ans d'antibioprophylaxie) Critères de non inclusion -Insuffisance rénale -Maladie rénale terminale -Rein unique -Néphropathie complexe -Vessie neurologique
Cadre et lieu de l'étude	1 centre en Espagne (Barcelone)
Produits étudiés	Un groupe avec traitement endoscopique par injection de DEFLUX (copolymère de dextranomère et d'acide hyaluronique.) Un groupe est traité par réimplantation urétérale chirurgicale (intervention de Cohen)
Critère de jugement principal	Pas de distinction des critères de jugement principal ou secondaire dans ceux cités dans l'étude à savoir : les taux de succès à court et long terme, reflux controlatéral, hydronéphrose de novo, infections urinaires et complications. Le taux de succès du traitement est défini sur l'urétrocystographie.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	/
Taille de l'échantillon	L'étude prévoit de recruter 30 uretères par groupe sans précision du calcul du nombre de sujets nécessaires
Méthode de randomisation	Outil de randomisation www.randomizer.org
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse statistique des variables continues utilisait un test de mann-whitney ou t-test, celle des variables catégorielles un test de chi-deux ou de fisher.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	41 patients (67 uretères) sont inclus dans l'analyse, 22 patients (35 uretères) dans le groupe traitement endoscopique DEFLUX et 19 patients (32 uretères) dans le groupe réimplantation urétérale. Il y a 3 perdus de vue dans le groupe traitement endoscopique ; le RVR persistait chez ces 3 uretères malgré 2 injections de DEFLUX

Durée du suivi	Il est prévu un suivi de 5 ans avec : - pour le groupe traitement endoscopique DEFLUX : - une échographie rénale à 24h et 1 mois après l'intervention - et une urétrocystographie rétrograde à 3 mois et 6 mois post intervention; - dans le groupe réimplantation urétérale : ▪ une échographie rénale à 7 jours et 1 mois ▪ et une urétrocystographie à 6 mois. Après 1 an, une échographie annuelle jusqu'à 5 ans post intervention a été réalisée. Une urétrocystographie isotopique directe est réalisée chez tous les patients à 5 ans post intervention		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patients avaient tous une antibioprophylaxie associée jusqu'à la résolution documentée par l'urétrocystographie de leur RVR		
	Caractéristiques patients	Groupe DEFLUX (n=22)	Groupe réimplantation urétérale (n=19)
	Age (mois)	55,14 [43,5 ; 66,8]	58,79 [41,8 ; 75,8]
	Homme/femme	6/16	6/12
	diagnostic		
	IU récidivantes	19	18
	Indication de la chirurgie		
	RVR persistant	15	12
	Détérioration rénale	3	4
	autre	4	3
	Unilatéral/bilatéral	13/9	13/6
	Caractéristiques rénales	Groupe DEFLUX (n=35)	Groupe réimplantation urétérale (n=32)
	Grade RVR		
	II	16	15
	III	16	12
	IV	3	5
	Gauche /droite	15/20	14/18
	Taille du rein		
	Surface	72.68 (+/- 8,86)	74.15 (+/- 12,65)
	Largeur	30.48 (+/- 6,07)	30.62 (+/- 6,35)
Détérioration rénale	14/35	13/32	
DRF (differential renal function)	47,8% (+/-1,38)	48,5% (+/- 1,11)	
Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes sur les caractéristiques ci-dessus (p>0,05)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Groupe	DEFLUX	Réimplantation urétérale
	n en uretères	35 (22 patients)	32 (19 patients)
	Taux de succès à 1 an	91,4% (32/35)	100% (32/32)
	Taux de succès à 5 ans	93.75% (30/32)*	100% (32/32)
Les différences observées entre les deux groupes respectivement à 1 an (p=0,23) et à 5 ans (p=0,48) ne sont pas statistiquement significatives			
*3 patients ont été exclus de l'analyse car le RVR persistait malgré 2 injections.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Aucun cas de reflux controlatéral ou hydronéphrose observé		

Effets indésirables	Les évènements indésirables rapportés dans le groupe DEFLUX sont : 1 cas d'hématurie et 2 cas d'infection urinaire. Dans le groupe réimplantation urétérale : un cas d'hématurie ayant nécessité une transfusion sanguine et un cas de spasme vésical.
----------------------------	--