

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

29 mai 2018

Faisant suite à l'examen du 29/05/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 29/05/2018

CONCLUSIONS**MACROPLASTIQUE, Implant urétéral de polydiméthylsiloxane**

Demandeur : COLOPLAST (France)

Fabricant : UROPLASTY LLC (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux demandés par le demandeur :

NP1500, seringue pré-remplie de 1,5 ml

NP2500, seringue pré remplie de 2,5 ml

Indications retenues :	Celles définies à la LPPR, à savoir : – Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie. – Traitement du reflux vésico-rénal chez l'adulte.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de l'injection endoscopique dans le traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant et de l'adulte. – l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Chez l'enfant : l'implant urétéral de copolymère DEFLUX Chez l'adulte : la chirurgie ouverte
Amélioration du SR :	ASR niveau V chez l'enfant par rapport à DEFLUX ASR niveau V chez l'adulte par rapport à la chirurgie ouverte
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	– <u>Avis de la commission</u> du 21 mai 2003, du 14 octobre 2008 et du 17 septembre 2013 – <u>Nouvelles données spécifiques retenues</u> : Une étude prospective comparative randomisée 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.
---------------------	--

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 lors de l'utilisation chez l'enfant.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement
Population cible :	La population cible de MACROPLASTIQUE ne peut être estimée. La population rejointe est de l'ordre de 1500 patients par an et reste stable depuis trois ans.

Avis 1 définitif

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

NP1500, seringue pré-remplie de 1,5 ml (conditionnement enfant)

NP2500, seringue pré remplie de 2,5 ml (conditionnement adulte)

01.2. CONDITIONNEMENT

Seringues pré-remplies stériles, sans latex. Conditionnement unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- Traitement du Reflux Vésico-Rénal (RVR) chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie ;
- Traitement du Reflux Vésico-Rénal (RVR) chez l'adulte.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués pour MACROPLASTIQUE sont :

- l'implant urétéral de copolymère DEFLUX dans l'indication chez l'enfant ;
- la chirurgie ouverte dans l'indication chez l'adulte.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

MACROPLASTIQUE est pris en charge par l'assurance maladie sous nom de marque suite à l'arrêté du 27 juillet 1999¹ (Journal officiel du 27 août 1999) et trois évaluations antérieures par la Commission, respectivement en 2003², 2008³ et 2013⁴.

La dernière évaluation de MACROPLASTIQUE par la Commission date du 17 septembre 2013⁴, ayant conduit à l'arrêté⁵ du 06/03/2014 (Journal officiel du 11/03/2014) renouvelant son inscription sous nom de marque.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

¹ Arrêté du 27 juillet 1999 modifiant le titre III du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux implants urogénitaux macroplastiques, publié au Journal Officiel de la République Française le 27 août 1999. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000000212094>

² Avis de la Commission du 21 Mai 2003 relatif à MACROPLASTIQUE, suspension injectable stérile de particules solides d'élastomère de silicone. HAS ; 2003 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_348944/fr/avisproduitsprestationspp020157pdf

³ Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_703040/fr/macroplastique-cepp-1775

⁴ Avis de la Commission du 17 septembre 2013 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS ; 2013 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/macroplastique_17_septembre_2013_4455_avis.pdf

⁵ Arrêté du 06/03/2014 relatif à l'inscription de Macroplastique des laboratoires Coloplast au chapitre 1 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 11/03/2014.

03.2. DESCRIPTION

MACROPLASTIQUE est un implant constitué de particules solides et irrégulièrement texturées (120-264 µm, taille moyenne 209 µm) d'élastomère de silicone médical (polydiméthylsiloxane) en suspension dans une solution d'hydrogel (polyvinylpyrrolidone).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

MACROPLASTIQUE 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.

03.4. ACTES

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En mai 2003⁶, la Commission d'évaluation des produits et prestations avait donné un SR suffisant à MACROPLASTIQUE dans l'indication « traitement du reflux vésico-rénal primitif » avec une amélioration du service rendu modérée (ASR de niveau III) par rapport à la chirurgie. Cet avis était étayé par une étude, non publiée, multicentrique, rétrospective non contrôlée, portant sur 464 patients, évaluant l'efficacité et la tolérance au traitement endoscopique du RVR, dans l'indication du traitement du reflux vésico-rénal en première et en deuxième intention.

Depuis cette évaluation initiale, la commission a réévalué MACROPLASTIQUE en vue du renouvellement d'inscription en 2008 et 2013.

Dans son avis du 14 Octobre 2008⁷, la CEPP s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique, sur la base de 15 études fournies dans le dossier :

- Un essai comparatif randomisé comparant l'efficacité de DEFLUX et de MACROPLASTIQUE, chez 72 enfants suivis pendant 12 mois⁸.

⁶ Avis de la Commission du 21/05/2003 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS ; 2003. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020081.pdf>

⁷ Avis de la Commission du 14/10/2008 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS ; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/cepp-1775_macroplastique.pdf

⁸ Oswald J, Riccabona M, Lusuadi 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

- Trois essais comparatifs rétrospectifs :
 - Un essai comparant MACROPLASTIQUE au TEFLON et au collagène sur 101 enfants évalués à trois mois postopératoires⁹.
 - Un essai comparant MACROPLASTIQUE à la réimplantation urétérale chez 180 enfants souffrant de reflux vésico-rénal (RVR) de faible grade (I à III), suivis durant 1 an¹⁰.
 - Un essai comparant MACROPLASTIQUE à la réimplantation urétérale chez 49 enfants souffrant de RVR de faible grade sur des systèmes dupliqués, suivis durant 1 an¹¹.
- Onze études observationnelles :
 - 6 études sur l'efficacité de MACROPLASTIQUE chez l'enfant. Celles-ci ont inclus entre 32 et 477 patients, avec un suivi moyen variant entre 14 mois et 5 ans.
 - 3 études sur l'efficacité de MACROPLASTIQUE chez l'adulte : 30 femmes en âge de procréer suivies durant 26 mois, 19 insuffisants rénaux chroniques suivis durant 7 mois et 15 adultes souffrant de vessie neurologique suivis durant 28 mois.
 - Une étude analysant les échecs de MACROPLASTIQUE chez 60 enfants¹²
 - Une étude analysant les facteurs pronostiques du succès du traitement endoscopique chez 232 enfants consécutifs¹³.

Dans son avis du 17/09/2013¹⁴, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V chez l'enfant par rapport à DEFLUX et de niveau V chez l'adulte par rapport à la chirurgie ouverte, sur la base des éléments suivants :

- **L'étude Kim¹⁵ et Al., 2011** (réalisée chez l'enfant), étude mono centrique prospective randomisée ayant 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 chez l'enfant. Cette étude a inclus au total 85 patients atteints d'un reflux persistant de grade II à V selon la classification internationale des reflux et des infections urinaires récidivantes (âge moyen de 34,5 mois [2-15], sex ratio : H/F= 41/32). La durée de suivi était de 3 mois. 12 patients ont été perdus de vue au cours de l'étude, soit un effectif final analysé de 73 patients (106 uretères affectés).
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.
- **L'étude Moore et Bolduc¹⁶, 2011** (réalisée chez des sujets de plus de 12 ans), étude mono centrique prospective non randomisée, ayant inclus 27 patients post pubertaires (âge médian de 23 ans [12-65], sexe ratio H/F=0,12) totalisant 41 uretères affectés de reflux vésico-rénal, dont 33 (80%) de grade I à II et 8 de grade III à V (20%). Les critères

⁹ Pelletier AK, Anderson PA, Schwarz RD. Comparison of different substances for subureteric injection in the management of vesicoureteric reflux in children. Can J Urol. 2005 ; 12(4):2774-2777

¹⁰ Aboutaleb H, Bolduc S, Upadhyay J, Farhat W, Bâgli DJ, Khoury AE. Subureteral polydimethylsiloxane injection versus extravasical reimplantation for primary low grade vesicoureteral reflux in children: a comparative study. J Urol 2003 ; 169 :313-6

¹¹ Aboutaleb A., Bolduc S., Khoury AE., Upadhyay J, Bâgli DJ, Farhat W. Polydimethylsiloxane injection versus open surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in complete duplex systems. J Urol. 2003; 170:1563-1585

¹² Kouamé BD, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M.[Failures of endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux in children using Macroplastique]. Prog Urol. 2005 ; 15(2):291-295

¹³ Lorenzo AJ, Pippi Salle JL, Barroso U, Cook A, Grober E, Wallis MC, et al. What are the most powerful determinants of endoscopic vesicoureteral reflux correction? Multivariate analysis of a single institution experience during 6 years. J Urol. 2006 ; 176(4 Pt 2):1851-1855

¹⁴ Avis de la Commission du 17/09/2013 relatif à MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polydiméthylsiloxane. HAS ; 2013 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201309/macroplastique_17_septembre_2013_4455avis.pdf

¹⁵ Kim SO, Shin BS, Hwang IS, Hwang EC, Oh KJ, Jung SI. 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. Urol Int. 2011;87(3):299-303

¹⁶ Moore K, Bolduc S. Treatment of vesicoureteral reflux in adults by endoscopic injection. Urology. 2011;77(6):1284-7

d'inclusion étaient un reflux vésico-rénal diagnostiqué par urétrocystographie, âge > 12 ans, pyélonéphrite récurrente, historique de reflux vésico-rénal. La durée de suivi était de 3 mois.

Les résultats cliniques ont fait état d'un traitement efficace à trois mois pour 24 patients/27 (38 uretères /41) à la première injection, pour les deux dispositifs étudiés.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Quatre études spécifiques ont été fournies dans le dossier :

- 2 séries de cas rétrospectives^{17, 18} et 1 série de cas prospective¹⁹ de 20 patients n'ont pas été retenues en raison de leur faiblesse méthodologique ;
- 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 RVR²⁰

Étude Moore et al. , 2014²⁰ : 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 :

- 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 chez l'enfant 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.

¹⁷ Helmy T, Sharaf D, AbdelHalim A, Hafez A, Dawaba M. Can distal ureteral diameter predict reflux resolution after endoscopic injection? Urology. 2015; 85(4):896-9.

¹⁸ Chung JM, Park CS, Lee SD. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. Korean J Urol. 2015; 56(7):533-9.

¹⁹ Mohamed Elrahmany A., Shehata Farghal H., Abdelbaset Elemam A., Abdelkhalek Mohamed A., Abdelatif Ashraf H., Galal Husain A. Longterm outcome of Macroplatique injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. Afr J Paediatr Surg. 2014; 11(2):174-8.

²⁰ Moore K, Bolduc S. Prospective study of polydimethylsiloxane vs dextranomer/hyaluronic acid injection for treatment of vesicoureteral reflux. J Urol. 2014;192(6):1794-9.

Cette étude est détaillée en ANNEXE.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude **Moore et al. , 2014²⁰**, 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.

Le demandeur rapporte deux cas de matériovigilance entre janvier 2013 et janvier 2018. Il s'agit d'un problème de piston sur la seringue et d'un cas de survenue de cancer 10 ans après implantation (carcinome urothélial) dont l'analyse de l'imputabilité est en cours par l'ANSM.

Au final, par rapport à la précédente évaluation, une étude prospective contrôlée randomisée avec des résultats à court terme (3 mois) a été retenue. La Commission a considéré que ces données complémentaires ne remettent pas en cause ses conclusions antérieures.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'enfant :

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)²¹ et l'European Association of Urology (EAU)²² 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 américaines²¹ 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 européennes²², 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

²¹ American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2017.

²² 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».

Chez l'adulte :

L'antibioprophylaxie permet de limiter les risques d'infection urinaire et rénale liés au RVR. Néanmoins, il ne traite pas le reflux lui-même, et contrairement à ce qui peut être observé chez l'enfant avec la croissance, il n'y a pas de disparition spontanée du reflux à attendre chez l'adulte.

En matière de traitement du reflux vésico-rénal, la réimplantation urétérovésicale reste le traitement de référence avec un taux de succès de l'ordre de 98%. Cependant, ce traitement chirurgical reste invasif avec une durée moyenne d'hospitalisation de l'ordre d'une semaine (données PMSI). Malgré un taux de succès moindre, mais en raison de son caractère moins invasif et de sa faible morbidité comparée au traitement chirurgical, le traitement par injection endoscopique peut être considéré comme une alternative à la chirurgie ouverte et être proposée avant celle-ci.

Au final, l'injection endoscopique par MACROPLASTIQUE est une alternative à la chirurgie et peut être proposée avant celle-ci dans le traitement du RVR chez l'adulte et chez l'enfant. Chez l'enfant, un autre produit est disponible pour injection endoscopique dans le traitement du RVR avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au final, la Commission estime que MACROPLASTIQUE a un intérêt thérapeutique dans le traitement du RVR chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie et dans le traitement du RVR chez l'adulte.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le RVR 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, un absentéisme scolaire répété.
- 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 aux lésions dysplasiques préexistantes, pouvant aboutir à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale en raison d'une réduction du capital néphronique et pouvant entraîner à terme dialyse et greffe rénale.

Beaucoup moins fréquent chez l'adulte, le RVR est également mieux toléré. Son traitement est recommandé chez des patients symptomatiques (douleur à la miction, infections urinaires fébriles récidivantes et rapprochées), notamment chez :

- la femme jeune en âge de procréer afin d'éviter des pyélonéphrites susceptible d'avoir des conséquences sur le développement du fœtus, durant une grossesse ;
- les patients insuffisants rénaux chroniques en prétransplantation ;
- les patients avec une dysfonction vésicale neuropathique.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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^{23,24}.

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 V²⁵.

04.2.3. IMPACT

MACROPLASTIQUE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement du RVR 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 MACROPLASTIQUE est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie
- traitement du reflux vésico-rénal chez l'adulte

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies à la LPPR, à savoir :

L'injection doit être réalisée par un urologue doté de matériel endoscopique pédiatrique adapté lors de l'utilisation chez l'enfant.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Chez l'enfant : l'implant urétéral de copolymère DEFLUX.

Chez l'adulte : la chirurgie ouverte.

²³ European Association of Urology. EAU Guideline on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2017.

²⁴ Averous M, Biserte J, Dore B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte. Prog Urol. 1998 ; 8 : 663 -941.

²⁵ 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.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir une supériorité de MACROPLASTIQUE par rapport à DEFLUX chez l'enfant. Aucune étude clinique n'est disponible pour comparer MACROPLASTIQUE à la chirurgie ouverte.

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à DEFLUX chez l'enfant
- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à la chirurgie ouverte chez l'adulte en l'absence de données cliniques.

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 précises, la population cible du traitement du reflux vésico-rénal par injection endoscopique chez des enfants avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie et du reflux vésico-rénal chez l'adulte 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 national DIAMANT piloté par 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 2017, ont été identifiés.

Il résulte des analyses effectuées sur l'année 2017 que 1378 implants urétéraux ont été posés chez 952 patients âgés de moins de 18 ans et 842 implants urétéraux ont été posés chez 565 patients âgés de plus de 18 ans.

La même analyse effectuée sur l'année 2015 et 2016 rapporte que des implants urétéraux ont été posés respectivement chez 1434 patients (adultes et enfants) en 2015 et 1439 patients (adultes et enfants) en 2016.

La population cible de MACROPLASTIQUE ne peut être estimée. La population rejointe est de l'ordre de 1500 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.		