

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

17 décembre 2019

Faisant suite à l'examen du 22/10/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/11/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 17/12/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 17/12/2019.

CONCLUSIONS**Gamme PROLAFIX-V, Dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens**

Demandeur : MICROVAL (France)

Fabricant : MICROVAL (France)

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

Indications revendiquées :	Chirurgie par voie vaginale d'un prolapsus antérieur ou multicompartiment avancé des organes pelviens (POP-Q $\geq$ stade 2) chez la femme avec un prolapsus récurrent ou présentant des facteurs de risques de récurrence importants. Ces implants peuvent être utilisés chez les femmes avec ou sans utérus et des interventions chirurgicales concomitantes peuvent être pratiquées si nécessaire à la discrétion du chirurgien.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt des implants PROLAFIX-V.

Données analysées :	Données non spécifiques - Un argumentaire d'équivalence clinique, technique et biologique par rapport à d'autres implants de la cure de prolapsus posés par voie vaginale - Une bibliographie de 11 études cliniques non spécifiques - Deux recommandations professionnelles : • Consensus européen de l'EAU et de l'EUA relatif à l'utilisation des implants pour le traitement du prolapsus des organes pelviens et de l'incontinence urinaire d'effort (2017) • Recommandations françaises communes de l'AFU, du CNGOF, de la SUFUD-PP, de la SNFCP et de la SCGP relatives au traitement
----------------------------	--

chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme (2016)

- Trois évaluations technologiques :
 - Rapport d'évaluation de la HAS sur les implants de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme (2007)
 - Rapport d'évaluation de la HAS sur l'évaluation de l'acte de soutènement vésical par implant de renfort synthétique infravésical, par voie transvaginale et par voie transobturatrice (2012)
 - Recommandations du NICE sur la prise en charge de l'incontinence urinaire et le prolapsus des organes pelviens chez la femme (2019)
- Trois revues systématiques de la littérature
 - Méta-analyse Maher et al/ relative au traitement chirurgical du prolapsus antérieur de la femme (2016)
 - Méta-analyse Maher et al/ relative au traitement chirurgical du prolapsus apical de la femme (2016)
 - Méta-analyse Maher et al/ comparant les implants transvaginaux aux tissus natifs dans la réparation vaginale du prolapsus (2016)

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

La gamme PROLAFIX-V comprend 2 modèles : PROLAFIX-V2 et PROLAFIX-V4. Plusieurs références, correspondant soit à l'implant seul, soit à un kit avec implant et ancillaire associé, sont disponibles.

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Dénomination	Descriptif	Référence
PROLAFIX-V2	Implant seul (2 bras, 40/4 x 8,5 cm)	512002
Kit PROLAFIX-V2 + UG-1PS	Implant + aiguille petite courbure	512062
Kit PROLAFIX-V2 + UG-1S	Implant + aiguille grande courbure	512092
PROLAFIX-V4	Implant seul (4 bras, 40/6 x 10 cm)	512004
Kit PROLAFIX-V4 + UG-1PS	Implant + aiguille petite courbure	512064
Kit PROLAFIX-V4 + UG-1S	Implant + aiguille grande courbure	512094

L'ancillaire disponible séparément (réf. 952600) ne font pas partie de la demande.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Chirurgie par voie vaginale d'un prolapsus antérieur ou multicompartiment avancé des organes pelviens (POP-Q $\geq$ stade 2) chez la femme avec un prolapsus récurrent ou présentant des facteurs de risques de récurrence importants. Ces implants peuvent être utilisés chez les femmes avec ou sans utérus et des interventions chirurgicales concomitantes peuvent être pratiquées si nécessaire à la discrétion du chirurgien.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Avant 2009, les implants de renfort pelvien étaient inscrits sur la liste des produits et prestations (LPP) sous description générique ; ils ont fait l'objet d'une évaluation en 2007 par la HAS (cf. 04.1.1.1 *Rappel des avis précédemment émis par la Commission pour des dispositifs de la même catégorie homogène de produit*).

En mars 2009, ils ont été radiés de la LPP et ont été intégrés dans les groupes homogènes de séjour pour un financement au titre des prestations d'hospitalisation.

Depuis l'arrêté du 22 février 2019¹, les implants de renfort pelvien destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus font partie des catégories homogènes de produits de santé, financées au titre des prestations d'hospitalisation devant faire l'objet d'une évaluation par la Commission, en vue de leur inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale (liste intra-GHS).

¹ Arrêté du 22 février 2019 fixant au titre de l'année 2019 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale, <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/2/22/SSAP1905827A/jo/texte/fr>

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste intra-GHS pour les implants PROLAFIX-V.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le SGS (n°0120), Royaume-Uni

03.2. DESCRIPTION

Les implants PROLAFIX-V sont des dispositifs médicaux implantables constitués d'un tricot de polypropylène monofilament « maille légère » (ou PP-LW pour *Polypropylene Light Weight*).

Les caractéristiques techniques sont les suivantes (selon norme NF S91-801 :2007) :

TYPE DE TEXTILE	Polypropylène monofilament ; maille bloquée	
EPAISSEUR	0,5 mm	
GRAMMAGE	60 g/m²	
DIAMETRE DES FIBRES	0,15 mm	
TAILLE DES PORES	1,6 mm	
POROSITE MOYENNE	87%	
SENS	<i>Transversal</i>	<i>Longitudinal</i>
RESISTANCE A LA RUPTURE	74 N/cm	45 N/cm
ALLONGEMENT A LA RUPTURE	70%	100%
ALLONGEMENT SOUS 10N	9%	17%

Les 2 modèles de la gamme PROLAFIX-V se distinguent par leur forme géométrique et leurs dimensions :

	PROLAFIX-V2	PROLAFIX-V4
NOMBRE DE BRAS	2 bras	4 bras
DIMENSIONS Longueur développée des bras / Largeur X Hauteur de la zone centrale	40/4 x 8,5 cm	40/6 x 10 cm

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les implants PROLAFIX-V sont destinés à reproduire les systèmes de suspension naturelle en formant un renfort pour soutenir les organes pelviens.

La configuration du modèle à 2 bras permet une fixation par voie vaginale sans suture en 2 points au niveau des ligaments sacro-épineux, suivant une technique rétropubienne.

La configuration des modèles à 4 bras permet une fixation par voie vaginale sans suture en 4 points à travers l'arc tendineux et les trous obturateurs, suivant une technique transobturatrice.

03.4. ACTES ASSOCIES

Plusieurs actes associés à la cure de prolapsus par abord vaginal, non spécifiques à la pose d'un implant synthétique, sont référencés à la CCAM.

Les codes principalement utilisés pour la pose des implants PROLAFIX-V sont :

Code	Libellé
JLDA002	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], par abord vaginal

JLCA007	Colpopérinéorraphie antérieure
JLCA005	Colpopérinéorraphie antérieure et postérieure
JLCA003	Colpopérinéorraphie antérieure et postérieure avec trachélectomie
JKFA025	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
JKFA002	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphies antérieure et postérieure, par abord vaginal
JKFA021	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorraphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
JKFA007	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorraphies antérieure et postérieure, par abord vaginal

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION POUR DES DISPOSITIFS DE LA MEME CATEGORIE HOMOGENE DE PRODUIT

❖ Avis relatif à l'évaluation des implants de renfort pelvien en 2007

En 2007, une révision des descriptions génériques de la LPP correspondant aux implants de renfort pelvien a été réalisée par la HAS².

Pour ce qui concerne les implants de renfort pelvien destinés au traitement du prolapsus par voie vaginale, la HAS a considéré que les données disponibles étaient insuffisantes pour qu'ils soient recommandés. Elle demandait qu'une évaluation soit réalisée pour chaque implant avant d'envisager une éventuelle inscription sous nom de marque^{3,4,5}.

La Commission a repris, dans son avis du 11 juillet 2007, les propositions du groupe de travail mandaté par la HAS qui recommandait que l'évaluation clinique repose sur une étude prospective comparative entre l'implant posé par voie vaginale et une technique classique vaginale (sans implant).

² HAS, Evaluation des implants de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme. Juillet 2007. https://www.has-sante.fr/jcms/c_701682/fr/evaluation-des-implants-de-renfort-pour-le-traitement-de-l-incontinence-urinaire-d-effort-feminine-et-du-prolapsus-des-organes-pelviens-de-la-femme

³ Avis de la CEPP du 11 juillet 2007 relatif aux implants pour colposuspension, péri ou sous urétrécervical (Tire III, chapitre 1, section 8 de la liste des Produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp_-_808_avis_general_implant_pour_colposuspension_11_juillet_07.pdf

⁴HAS, Fiche de bon usage des technologies de santé, Quels implants de renfort pour traiter le prolapsus des organes pelviens de la femme ? Novembre 2009. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438064/fr/quels-implants-de-renfort-pour-traiter-le-prolapsus-des-organes-pelviens-de-la-femme-fiche-buts

⁵HAS, Référentiel de bon usage, Hors GHS, Implant de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et implant de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme, Novembre 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/referentiel_de_bon_usage_implant_de-renfort_pour_traitement_de_lincontinence_urinaire_d_effort_et_implant_de-renfort_pour_traitement_du_prolapsus_des_organes_pelviens_de_la_femme.pdf

« Cette étude devra démontrer que le taux de réinterventions pour récurrences est inférieur aux techniques classiques à 1 an et à 3 - 5 ans de suivi. Le critère principal évaluera l'efficacité de l'implant en fonction du type de prolapsus (l'évaluation sur la cystocèle serait la plus pertinente) à l'aide d'une classification validée (type stadification POP-Q) avec un recul minimum de 3 ans, et une analyse intermédiaire à 1 an. Le taux d'ablations de matériel ou de tout ou partie d'un implant, différenciées d'une simple excision d'érosion, devra également être inférieur ou égal aux techniques classiques.

Les critères secondaires évalués seront les complications de type extériorisations, infections, érosions, dyspareunies. »

Sous réserve de la production de données cliniques comparatives, les indications potentiellement envisagées étaient les suivantes :

Traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme pris en charge par voie basse : étage antérieur (urinaire), moyen (génital) et/ou postérieur (digestif) soit :

- en deuxième intention après échec d'un traitement chirurgical antérieur,
- si un élément clinique particulier fait craindre un risque élevé de récurrence.

Dans le cadre de cette évaluation, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant pour trois dispositifs indiqués dans le traitement chirurgical du prolapsus par voie basse en raison de l'insuffisance des données cliniques spécifiques :

- L'avis sur PROLIFT, système pour cure de prolapsus a été rendu le 7 février 2007⁶ ;
- L'avis sur PELVICOL, implant de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme a été rendu le 14 novembre 2007⁷ ;
- L'avis sur PERIGEE INTER PRO LITE, système pour cure de prolapsus a été rendu le 11 septembre 2012⁸. La HAS a rendu également un avis défavorable à l'inscription de l'acte de pose associé⁹.

❖ Avis relatif à l'évaluation en vue d'une inscription sur la liste intra-GHS en 2019

Depuis l'arrêté du 22 février 2019 imposant une évaluation pour l'inscription sur la liste intra-GHS, la Commission s'est prononcée, par un avis du 8 octobre 2019¹⁰, pour un service attendu insuffisant pour OPUR, kit hamac vésical, dans l'indication revendiquée suivante : Cure de cystocèle de stade $\geq$ II sur l'échelle POP-Q associée ou non à une hystérocèle.

La Commission a pris en compte :

- l'existence d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge primaire du prolapsus,
- les complications spécifiques des implants du prolapsus par voie basse,
- les recommandations professionnelles actuelles qui réserveraient les implants du prolapsus par voie basse aux cas complexes de récurrence ou à risque de récurrence,
- les faiblesses méthodologiques des études spécifiques dans l'indication revendiquée,
- l'absence de données cliniques spécifiques d'OPUR dans les situations d'intérêt.

La Commission a regretté qu'une évaluation comparative avec une technique vaginale autologue telle que recommandée par la HAS en 2007 n'ait pas été mise en œuvre.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les éléments non spécifiques apportés par la firme sont :

⁶ Avis de la CEPP du 7 février 2007 sur PROLIFT, système pour cure de prolapsus https://www.has-sante.fr/jcms/c_536850/fr/prolift

⁷ Avis de la CEPP du 14 novembre 2007 sur PELVICOL, implant de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme https://www.has-sante.fr/jcms/c_609670/fr/pelvicol

⁸ Avis de la CNEDIMTS du 11 septembre 2012 sur PERIGEE INTEPRO LITE, système pour cure de prolapsus https://www.has-sante.fr/jcms/c_1258221/fr/perigee-intepro-lite-11-septembre-2012-4187-avis

⁹ HAS, Etude sur les actes, Soutènement vésical par implant de renfort synthétique infravésical, par voie transvaginale et par voie transobturatrice, octobre 2012 https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498576/fr/soutenement-vesical-par-implant-de-renfort-synthetique-infra-vesical-par-voie-transvaginale-et-par-voie-transobturatrice-etude-sur-les-actes

¹⁰ Avis de la CNEDIMTS du 8 octobre 2019 sur OPUR, kit hamac vésical, implant de soutènement vésical pour cure de prolapsus génito-urinaire par voie transvaginale

- un argumentaire de démonstration d'équivalence clinique, technique et biologique (selon les critères du MEDDEV 2.7/1 révision 4) par rapport à d'autres implants de la cure de prolapsus posés par voie vaginale ;
- une bibliographie d'études cliniques non spécifiques.

❖ Argumentaire de démonstration d'équivalence

L'argumentaire de démonstration d'équivalence fourni par le demandeur porte sur les implants PROLAFIX-V (modèle à 2 bras et modèle à 4 bras) et les différents implants suivants :

- UPHOLD (Boston Scientific¹¹), implant à 2 bras
- UPHOLD LITE (Boston Scientific), implant à 2 bras
- BIOMESH SOFT PROLAPS' (Cousin Biotech), implant à 4 bras

Tableau comparatif des caractéristiques cliniques, techniques et biologiques des implants établi à partir des éléments fournis par le demandeur

Dispositif médical	PROLAFIX-V (2 ou 4 bras)	UPHOLD et UPHOLD LITE (2 bras)	BIOMESH SOFT PROLAPS' (4 bras)
Fabricant	MICROVAL	BOSTON SCIENTIFIC	COUSIN BIOTECH
	IMPLANT EVALUE	COMPARATEURS	
CARACTERISTIQUES CLINIQUES			
Condition clinique	Chirurgie par voie vaginale d'un prolapsus antérieur ou multicompartiment avancé des organes pelviens (POP-Q ≥ stade 2) chez la femme avec un prolapsus récurrent ou présentant des facteurs de risques de récurrence importants. Ces implants peuvent être utilisés chez les femmes avec ou sans utérus et des interventions chirurgicales concomitantes peuvent être pratiquées si nécessaire à la discrétion du chirurgien.	UPHOLD : fournir un soutien de niveau I au niveau de l'apex vaginal, tout en fournissant également un soutien de niveau II lorsqu'une cystocèle pourrait survenir. UPHOLD LITE : renfort des tissus chez les femmes avec un prolapsus des organes génitaux, pour la réparation transvaginale d'un prolapsus de la paroi vaginale antérieure et apicale.	Pour le traitement de la cystocèle / renforcement et support tissulaire dans le traitement du prolapsus génital antérieur traité chirurgicalement par voie vaginale
Utilisation	Réparation du plancher pelvien Implant de renfort pour le traitement du prolapsus par voie vaginale		
Localisation	Cavité pelvienne		
Population	Femme adulte		
Utilisateurs prévus	Strictement réservée aux praticiens spécialistes ayant été formés spécifiquement et ayant une expérience de la gestion des cures de prolapsus (techniques chirurgicales, gestion des complications, conseils au patient), travaillant dans des centres de référence multidisciplinaires ou qui sont en mesure de référer des collègues au besoin. Les chirurgiens doivent être en mesure de conseiller et d'informer adéquatement leurs patients sur les différents traitements et le rapport bénéfices-risques de l'utilisation de cet implant avant de prendre la décision de se faire opérer.	Les médecins doivent être formés à la pose mini-invasive d'implants de renfort chirurgicaux pour le traitement des troubles du plancher pelvien et à la gestion des complications résultant de ces procédures.	Chirurgiens spécialisés

¹¹ Implant non commercialisé à la date de cette évaluation : suite à l'arrêt de commercialisation ordonné par la FDA le 16 avril 2019, Boston Scientific a retiré du marché mondial l'ensemble de ses implants du traitement transvaginal du prolapsus des organes pelviens.

Dispositif médical	PROLAFIX-V (2 ou 4 bras)	UPHOLD et UPHOLD LITE (2 bras)	BIOMESH SOFT PROLAPS' (4 bras)
Fabricant	MICROVAL	BOSTON SCIENTIFIC	COUSIN BIOTECH
	IMPLANT EVALUE	COMPARATEURS	
CARACTERISTIQUES TECHNIQUES			
Design	PROLAFIX-V : 2 bras PROLAFIX-V : 4 bras	UPHOLD : dispositif attrape-suture (Capio Open Access Device) + implant Uphold Mesh Assembly, 2 bras UPHOLD LITE : dispositif attrape-suture (Capio SLIM Suture Capturing Device) + implant Uphold LITE Synthetic Mesh Assembly, 2 bras	Implant de renfort transvaginal à 4 bras
Conditions d'utilisation	Bloc opératoire / Stérile / Usage unique		
Spécifications et propriétés	Treillis macroporeux en polypropylène monofilament tricoté à « maille légère » (ou PP-LW pour Polypropylene Light Weight) Grammage : 60 g/m² Taille des pores : 1,6 mm (≈ 2,3 mm²) Porosité moyenne : 87% Résistance à la rupture sens longitudinal : 74 N/cm Résistance à la rupture sens transversal : 45 N/cm	Treillis macroporeux en polypropylène « maille légère » (PP-LW) ou « ultra légère » (PP-ultra LW) UPHOLD LITE : Grammage : 25 g/m² Taille des pores : 2.8 mm² UPHOLD : Grammage : 40 g/m² Taille des pores : 1.6 mm²	Treillis macroporeux en polypropylène monofilament tricoté Grammage : 39 ± 3 g/m² Taille des pores : 1.7*1.7 mm Force minimal : 100N (pour 5 cm) Porosité minimale : 20 µm
Méthode de déploiement (si pertinent)	Insertion de l'implant : 1. Modèle à 4 bras : par voie transobturatrice : c'est-à-dire que les bras de l'implant sont positionnés dans le foramen obturateur. L'implant peut être introduit via la technique « out-in » (de l'extérieur vers l'intérieur via une incision dans l'aïne) ou « in-out » (par une incision vaginale et sortie par l'aïne) 2. Modèle à 2 bras : par voie rétropubienne ascendante : c'est-à-dire que les bras de l'implant sont positionnés dans l'espace rétropubien et sortent par la paroi abdominale au niveau du bord supérieur de l'os pubien.	Approche sans trocart et sans incision externe offrant un accès direct au ligament sacro-épineux	Insertion de l'implant par voie transobturatrice
Principes de fonctionnement	Implants de renfort pour le traitement du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale		
CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES			
Matériaux ou substances en contact avec le corps	Polypropylène mailles légères « PP-LW »	Polypropylène mailles légères « PP-LW » ou mailles ultra-légères « PP ultra-LW »	Polypropylène mailles légères « PP-LW »
Tissus / fluides corporels en contact	Organes et tissus de la cavité pelvienne		
Durée de contact	Dispositif implantable à long terme (≥ 30 jours)		

Selon le demandeur, les implants PROLAFIX-V peuvent être considérés comme équivalents à UPHOLD, UPHOLD LITE et BIOMESH SOFT PROLAPS'.

Le tableau comparatif fourni rend compte de similitudes et de différences portant notamment sur les indications et les caractéristiques techniques des implants :

- D'un point de vue clinique, les indications ne sont pas superposables en termes de compartiment traité (antérieur, apical, multicompartimental) et de positionnement dans la stratégie thérapeutique (chirurgie primaire ou de récurrence). Ces différences peuvent avoir un impact sur les résultats cliniques. L'argumentaire de transposabilité des résultats cliniques n'est pas documenté.
- D'un point de vue technique, les principales différences portent sur le grammage et la taille des pores. Le rapport de la HAS de 2007 précise, en référence au rapport Pariente *et al.*¹², que l'intégration tissulaire et la tolérance de l'implant dépendent notamment de ces caractéristiques ; plus la masse du biomatériau (et sa surface en contact avec les tissus) est importante, plus le risque d'intolérance de l'hôte est élevé. L'argumentaire d'équivalence repose sur des études rétrospectives ne permettant pas d'assurer l'extrapolation des résultats.

❖ Bibliographie d'études cliniques non spécifiques

La bibliographie développée par le demandeur inclut 13 études non spécifiques portant sur les implants avec lesquels l'équivalence est revendiquée. Onze études portent sur les implants UPHOLD ou UPHOLD LITE. Les données cliniques portant sur BIOMESH SOFT PROLAPS' issues de 2 thèses de médecine ne sont pas reprises dans le tableau ci-dessous^{13,14}.

Le tableau ci-dessous synthétise les caractéristiques et principaux résultats de ces études :

Auteur / Type étude	Nombre /Caractéristiques patientes	Produit / suivi	Résultats : succès / complications															
Etude Chang, 2019 ¹⁵ rétrospective	N= 111 analysées POP-Q stade 3 ou 4 100% prolapsus antérieur >90% prolapsus multi-compartimental Chirurgie primaire	UPHOLD Médiane : 18,4 mois (12-36 mois)	Succès (POP-Q ≤ stade 2) au suivi final : 97,3% 1 hématome infecté 2 expositions 3 réintervention pour récurrences de prolapsus															
Etude Gutman, 2017 ¹⁶ prospective multicentrique, avec 2 groupes en parallèle	<u>Groupe 1</u> : promontofixation N= 64 évaluées/74 <u>Groupe 2</u> : chirurgie par voie vaginale N=61 évaluées/77 Prolapsus antérieur/apical stade 2 à 4 ± prolapsus antérieur/postérieur chirurgie primaire > 94%	<u>Groupe 1</u> : implant posé par voie haute <u>Groupe 2</u> : UPHOLD ou UPHOLD LITE 1 an	Succès (prolapsus antérieur ou postérieur au-dessus de l'hymen sans réintervention chirurgicale + absence de sensation de renflement / gonflement) à 1 an : NS <table><tr><th>Complications</th><th>G 1</th><th>G 2</th></tr><tr><td>Exposition prothétique</td><td>2</td><td>5</td></tr><tr><td>Récidive apicale</td><td>12</td><td>9</td></tr><tr><td>Récidive antérieure</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>Réintervention toute cause</td><td>0</td><td>2</td></tr></table>	Complications	G 1	G 2	Exposition prothétique	2	5	Récidive apicale	12	9	Récidive antérieure	6	4	Réintervention toute cause	0	2
Complications	G 1	G 2																
Exposition prothétique	2	5																
Récidive apicale	12	9																
Récidive antérieure	6	4																
Réintervention toute cause	0	2																
Etude Jirschele 2015 ¹⁷	N = 99 (13% perdues de vue) Prolapsus utérinovaginal de	UPHOLD 1 an	Succès (points apicaux, ant. et post.<0 + absence de sensation de renflement / gonflement) : 97,7%															

¹² Pariente JL, Conort P, Grise P, Adhoute F, Costa P, Le Guillou M. Biomatériaux synthétiques de renfort et de soutien pour le traitement de l'incontinence et des prolapsus : bandelettes et treillis. Prog Urol 2005;15:907-24

¹³ Badda, M. (2009). Résultats préliminaires de la cure de cystocèle par voie basse par les prothèses de polypropylène à 4 bras fixes par voie transobturatrice. Thésis.

¹⁴ Chemlal, M. (2017). Cure de cystocèle par voie vaginale) prothèse à 4 bras (A propos de 14 cas avec revue de littérature). Thésis.

¹⁵ Chang, YW, Chuang, FC, Wu, L.Y, Yang, TH, Kung, FT, Huang KH. Evaluating the efficacy of the single-incision uphold system for pelvic organ prolapse repair. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. (2019) 58, 94–98

¹⁶ Gutman RE, Rardin CR, Sokol ER, Matthews C, Park AJ, Iglesia CB, Geoffrion R, Sokol AI, Karam M, Cundiff GW, et al. Vaginal and laparoscopic mesh hysteropexy for uterovaginal prolapse: a parallel cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. (2017) 216, 38.e1-38.e11

prospective multicentrique	stade POP-Q ≥ 2 Chirurgie primaire		Taux exposition : 6,5% Taux réintervention : 7,5%						
Etude Morcos 2018 ¹⁸ comparaison des données de 2 études	étude multicentrique : N= 207 (164 à 1 an) étude monocentrique : N= 112 (98 à 2 ans) Prolapsus apical de POP-Q ≥ 2 ± prolapsus antérieur ≥ 2 chirurgie primaire >45%	UPHOLD LITE dans les 2 études 1 et 2 ans	Succès anatomique global : 74% et 84,8% Réintervention pour douleur : 2 dans l'étude multicentrique						
Etude Vu 2012 ¹⁹ Rétrospective	N = 115 Prolapsus apical/antérieur	UPHOLD 12,1 mois (0,4–30,9)	Mesure des points du système POP-Q (pré et post-opératoire) : amélioré						
Etude Jeffery 2018 ²⁰ rétrospective multicentrique	N= 59 chirurgie primaire : 77% ≥ stade 2 chirurgie de récurrence : 33% ≥ stade 1 et très gênant	UPHOLD 2,2 mois (3 sem. - 13 mois)	Réinterventions : toute cause : 15% pour récurrence : 6,7% pour exposition : 1,7%						
Etude Ker 2018 ²¹ prospective	N= 96 dont : - 30 avec une hystérectomie concomitante (Groupe 1) - 66 avec une hystéropexie concomitante (Groupe 2) Prolapsus antérieur/apical de stade ≥ 2 (système POP-Q) Chirurgie primaire >96%	UPHOLD 6 mois	Amélioration des points POP-Q dans les 2 groupes <table><tr><td></td><td>G 1</td><td>G 2</td></tr><tr><td>Récurrence prolapsus</td><td>0</td><td>2</td></tr></table>		G 1	G 2	Récurrence prolapsus	0	2
	G 1	G 2							
Récurrence prolapsus	0	2							
Etude Letouzey 2015 ²² prospective	N = 115 prolapsus symptomatique de stade ≥ 2 Chirurgie primaire : 73% Chirurgie de récurrence : 27%	UPHOLD 12 mois minimum (23 ± 10 mois)	Succès anatomique global (= prolapsus ≤ -1cm pour les compartiments antérieurs et apicaux) : 93% Satisfaction patientes (PGII) : 96% Récurrence (tout compartiment) : 7,8% Réintervention pour exposition ou douleur : 3,4%						
Etude Lo 2018 ²³ rétrospective	N = 95 (89 à 1 an de suivi) Prolapsus antérieur ou apical symptomatique, stade 3 ou 4	UPHOLD LITE médian : 18,3 ± 4,8 mois	Présence d'incontinence urinaire à l'effort : 22,7% Guérison objective (≤ stade 1) à 1 an : 95,5% Guérison subjective à 1 an : 94,3%						

¹⁷ Jirschele K, Seitz M, Zhou Y, Rosenblatt P, Culligan P, Sand P. A multicenter, prospective trial to evaluate mesh-augmented sacrospinous hysteropexy for uterovaginal prolapse. Int. Urogynecology J (2015) 26, 743–748.

¹⁸ Morcos E, Altman D, Hunde D, Falconer C, Nordic TVM group. Comparison of single- versus multicenter outcomes for pelvic organ prolapse repair using a mesh-capturing device. Int. Urogynecology J. (2018) 29, 91–97.

¹⁹ Vu MK, Letko J, Jirschele K, Gafni-Kane A, Nguyen A, Du H, Goldberg RP. Minimal mesh repair for apical and anterior prolapse: initial anatomical and subjective outcomes. Int. Urogynecology J. (2012) 23, 1753–1761.

²⁰ Jeffery ST, Kortz BS, Muavha D, Stolwijk NN, Ras L, Roovers JPWR. Morbidity of a Single Incision Transvaginal Mesh to Correct Apical Prolapse. J. Minim. Invasive Gynecol. (2018).

²¹ Ker CR, Lin KL, Loo ZX, Juan YS, Long CY. Comparison of UpholdTM Vaginal Mesh Procedure with Hysterectomy or Uterine Preservation for the Treatment of Pelvic Organ Prolapse. Sci. Rep. (2018). 8, 9438.

²² Letouzey V, Ulrich D, Balenbois E, Cornille A, de Tayrac R, Fatton B. Utero-vaginal suspension using bilateral vaginal anterior sacrospinous fixation with mesh: intermediate results of a cohort study. Int. Urogynecology J. (2015). 26, 1803–1807.

²³ Lo TS, Pue LB, Tan YL, Hsieh WC, Kao CC, Uy-Patrimonio MC. Anterior-apical single-incision mesh surgery (uphold): 1-year outcomes on lower urinary tract symptoms, anatomy and ultrasonography. Int. Urogynecology J. (2018a).

Etude Lo 2018 ²⁴ prospective	N = 40 Groupe 1 : 20 traitées par Uphold + bandelette pour l'incontinence urinaire Groupe 2 : 20 traitées avec Uphold seul Prolapsus antérieur et apical symptomatique de stade ≥ 3 continente mais avec des facteurs prédictifs de haut risque à l'incontinence urinaire d'effort de novo	UPHOLD LITE 1 an minimum (IC np)			
				G 1	G 2
			Incontinence urinaire urodynamique de novo	5%	50%
			Incontinence urinaire d'effort de novo	10%	60%
			Guérison prolapsus (≤ stade 1)	95%	90%
Etude Rahkola-Soisalo 2017 ²⁵ multicentrique, prospective	N = 207 (164 à 5 ans) prolapsus apical, avec ou sans prolapsus de la paroi antérieure vaginale ≥ stade 2	UPHOLD LITE 5 ans (IC np)	Résultat anatomique apical optimum ((POP-Q C de stade 0 ou 1) : 83,3% Réintervention pour retrait d'implant : 7,7%		

Ainsi, les 11 études fournies documentent les résultats cliniques obtenus avec UPHOLD ou UPHOLD LITE (modèle à 2 bras). Les patientes étaient traitées pour un prolapsus apical et/ou antérieur et/ou postérieur de stade POP-Q ≥ stade 2 et pour la majorité d'entre elles, en chirurgie primaire, sans précision sur les comorbidités et facteurs de risque de prolapsus. L'effectif des études varie de 40 à 207 patientes évaluées et le suivi médian est compris entre 2,2 mois et 5 ans. Ces études sont hétérogènes notamment en termes de caractéristiques des patientes (compartiment(s) traité(s), stade du prolapsus) et de définition du succès. Elles sont de faible qualité méthodologique (schéma de l'étude rendant l'interprétation des résultats délicate, absence de comparateur). Aucune étude ne documente l'intérêt de BIOMESH SOFT PROLAPS' (modèle à 4 bras) utilisé par le demandeur dans son argumentaire d'équivalence.

❖ Autres données cliniques non spécifiques

Le demandeur a versé à son dossier 29 autres références bibliographiques issues d'une recherche documentaire réalisée au 21 janvier 2019 et dont l'objectif était d'identifier les données cliniques disponibles sur l'ensemble des implants du prolapsus génital fabriqués par la société MICROVAL, à savoir des implants posés par voie abdominale et par voie vaginale.

Cette recherche n'ayant pas été menée sur la thématique spécifique des implants faisant l'objet de la demande (implants posés par voie vaginale), ces références ne sont pas retenues pour évaluer l'intérêt des implants PROLAFIX-V.

Une recherche bibliographique sur les 5 dernières années (2014-2019) et focalisée sur les recommandations professionnelles, les rapports d'évaluations technologiques et les méta-analyses relatifs aux implants de renfort du prolapsus antérieur ou apical de la femme posés par voie vaginale a permis d'identifier les publications suivantes :

- 2 recommandations professionnelles :
 - Le consensus européen de l'European Urology Association (EUA) et de l'European Urogynaecological Association (EUA) publié en 2017 sur l'utilisation des implants pour le traitement du prolapsus des organes pelviens et de l'incontinence urinaire d'effort²⁶,

²⁴ Lo TS, Chua S, Kao CC, Hsieh WC, Wu MP, Tseng LH. Prophylactic midurethral sling insertion during transvaginal pelvic reconstructive surgery for advanced prolapse patients with high-risk predictors of postoperative de novo stress urinary incontinence. Int. Urogynecology J. (2018b).

²⁵ Rahkola-Soisalo P, Mikkola TS, Altman D, Falconer C, and for Nordic TVM Group. Pelvic Organ Prolapse Repair Using the Uphold Vaginal Support System: 5-Year Follow-up. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. (2017)

²⁶ Chapple CR et al. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. European Urology 2017 (72): 424-31

- Les recommandations françaises communes de l'Association française d'urologie (AFU), du Collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF), de la Société interdisciplinaire d'urodynamique et de pelvi-périnéologie (SIFUD-PP), de la Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP) et de la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP) rédigées en 2016 relatives au traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme²⁷,
- 3 rapports d'évaluation technologique :
 - Les recommandations du NICE publiée en avril 2019, mise à jour en juin 2019, sur la prise en charge de l'incontinence urinaire et le prolapsus des organes pelviens de la femme²⁸,
 - Deux évaluations technologiques de la HAS de 2007 et 2012, la première relative aux implants de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme (2007)^{2,3} décrite au paragraphe précédent (en p: 5, *04.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la Commission pour des dispositifs de la même catégorie homogène de produit*) et la deuxième relative à l'évaluation de l'acte de soutènement vésical par implant de renfort synthétique infravésical, par voie transvaginale et par voie transobturatrice (2012)⁹,
- 3 méta-analyses Cochrane (2016) :
 - La méta-analyse Maher et al publiée en 2016 relative au traitement chirurgical du prolapsus antérieur de la femme²⁹.
 - Une méta-analyse Maher et al/ publiée en 2016 relative au traitement chirurgical du prolapsus apical de la femme³⁰,
 - Une méta-analyse Maher et al/ publiée en 2016 comparant les implants transvaginaux aux tissus natifs dans la réparation vaginale du prolapsus³¹.
- Recommandations professionnelles

Consensus statement de l'EAU et de l'EUA, 2017 : Utilisation des implants pour le traitement du prolapsus des organes pelviens et de l'incontinence urinaire d'effort²⁶

Méthode : revue systématique de la littérature et consensus d'un groupe d'experts européen

Conclusions sur le prolapsus : les implants synthétiques devraient être indiqués uniquement dans les cas complexes de récurrence du prolapsus dans le même compartiment et leur utilisation limitée aux professionnels expérimentés dans des centres de référence multidisciplinaires.

Recommandations pour la pratique clinique commune l'AFU, le CNGOF, la SIFUD-PP, la SNFCP et la SCGP, 2016 : Synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme²⁷

Méthode : revue systématique de la littérature et recommandations d'un groupe d'experts pluridisciplinaire

Conclusions : Lorsqu'une promontofixation est indiquée, la voie coelioscopique est recommandée (grade B). [...] Dans la prise en charge du prolapsus génital non récidivé par voie vaginale, si l'utilisation de prothèse synthétique inter-vésico-vaginale améliore le résultat

²⁷ RPC de l'AFU, du CNGOF, de la SIFUD-PP, de la SNFCP et de la SCGP, 2016. Synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme, http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2016%2BProlapsus%252FRPC_2016_Prolapsus_gnital_VF.pdf&i=7801

²⁸ Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women : management. Nice guideline, April 2019. Last updated: June 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>

²⁹ Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 11. Art. No.: CD004014.

³⁰ Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with apical prolapse. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 10. Art. No.: CD012376.

³¹ Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Marjoribanks J. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. Database Syst Rev 2016, Issue 2. Art. No.: CD012079.

anatomique par rapport à la chirurgie autologue pour le traitement de la cystocèle (NP1), l'absence de différence sur le résultat fonctionnel et l'augmentation du nombre de réinterventions liées aux complications spécifiques, notamment d'érosions vaginales, ne plaident pas en faveur de l'utilisation systématique de prothèse dans la cure de cystocèle non récidivée de la femme.

Elle doit être discutée au cas par cas compte tenu d'un rapport bénéfice risque incertain à long terme (grade B). Il convient d'étayer son utilisation par des études complémentaires centrées sur des populations spécifiques à risque de récurrence.

- Evaluations technologiques

HAS, juillet 2007 : Evaluation des implants de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme^{2,3}

Méthode : Recommandations d'un groupe d'experts et analyse critique de la littérature

La HAS a considéré que les données disponibles sur les implants de renfort du prolapsus par voie vaginale étaient insuffisantes et a recommandé une évaluation clinique comparative pour chaque implant.

Les données cliniques attendues et les indications potentielles envisagées sont détaillées en p: 5, paragraphe 04.1.1.1 *Rappel des avis précédemment émis par la Commission pour des dispositifs de la même catégorie homogène de produit.*

HAS octobre 2012 : Evaluation de l'acte de soutènement vésical par implant de renfort synthétique infravésical, par voie transvaginale et par voie transobturatrice⁹

Méthode : Analyse critique de la littérature et position de professionnels de santé – Avis sur l'acte fondé sur l'évaluation d'un dispositif médical par la CNEDiMTS

Conclusions : « Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé a estimé que le service attendu (SA) de PERIGEE INTEPRO LITE est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du Code de la sécurité sociale, dans l'indication revendiquée.

Compte tenu des conclusions de l'évaluation du dispositif PERIGEE INTEPRO LITE, la HAS a estimé insuffisant le service attendu de l'acte de pose de ce dispositif. La détermination de l'ASA pour cet acte est sans objet. »

NICE guideline, avril 2019, mise à jour juin 2019 : Recommandations de prise en charge de l'incontinence urinaire et du prolapsus des organes pelviens de la femme²⁸

Méthode : Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique

Recommandations sur la chirurgie du prolapsus antérieur : En avril 2019, les experts du NICE avaient considéré que, au vu des risques de complications associées à la chirurgie prothétique (risque d'exposition et d'érosion augmentant avec le temps), une réparation sans implant devait être préférée. Ils ont également considéré que la chirurgie avec implant pouvait être envisagée en cas de récurrence de prolapsus antérieur, faisant suite à une réparation sans implant, et uniquement en l'absence d'alternative, chez des femmes informées et acceptant les risques de la chirurgie prothétique.

Ces recommandations ont été retirées en juin 2019. Elles ont été remplacées par les recommandations plus restrictives émises en décembre 2017 sur la réparation transvaginale du prolapsus de la paroi vaginale antérieure ou postérieure ³² :

³² Transvaginal mesh repair of anterior or posterior vaginal wall prolapse. Interventional procedures guidance [IPG599], décembre 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG599/chapter/1-Recommendations>

Le NICE considère que les données actuelles sur la sécurité de la réparation par voie transvaginale du prolapsus de la paroi vaginale antérieure ou postérieure montrent qu'il existe des problèmes de sécurité graves connus et que les preuves d'efficacité à long terme sont insuffisantes qualitativement et quantitativement. Par conséquent, le NICE estime que cette procédure ne devrait être utilisée que dans un contexte de recherche.

Il recommande que tous les événements indésirables liés aux dispositifs médicaux (y compris le maillage) utilisés dans cette procédure soient signalés et que les recherches à venir détaillent les critères de sélection des patients, les résultats à long terme, y compris les complications, le type de maille utilisé et la méthode de fixation, ainsi que la qualité de vie.

- Revue systématique de la littérature

Revue Cochrane sur la chirurgie du prolapsus antérieur de la femme, 2016²⁹

Méthode : analyse critique de la littérature

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des techniques chirurgicales de traitement du prolapsus antérieur de la femme. Cette méta-analyse a inclus 33 essais contrôlés randomisés (jusqu'à août 2016), soit 3 332 femmes traitées chirurgicalement pour un prolapsus primaire ou récidivé du compartiment antérieur (tissus natifs, implants biologiques, résorbables ou synthétiques) par voie vaginale ou abdominale. La qualité des études était faible à modérée. Les principales limites étaient la présence de biais et des imprécisions.

Conclusions sur la comparaison entre tissus natifs versus implants synthétiques : la réparation avec un implant en polypropylène est associée à un risque plus faible de persistance des symptômes, de reprise chirurgicale et de récurrence de cystocèle mais également à un risque plus élevé de reprise chirurgicale pour prolapsus, incontinence urinaire d'effort ou érosion (critère composite) par rapport à une réparation sur tissu natif.

Les auteurs concluent que les données disponibles ne sont pas en faveur de la réparation avec implant comparée à la réparation sur tissu natif en raison d'une morbidité plus élevée. Ils soulignent que de nombreux implants transvaginaux en polypropylène ont été volontairement retirés du marché et que les nouveaux implants transvaginaux allégés n'ont pas été évalués par des études cliniques. Ils recommandent la prudence dans leur utilisation tant que l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies.

Le tableau ci-dessous rapporte les principaux résultats comparant la réparation sur tissu natif versus la réparation avec implant en polypropylène :

Critères	Risque relatif [IC95%]	Nombre de patients (études)	I ²	Niveau de preuves GRADE
Cystocèle : comparaison tissus natifs versus implants synthétiques				
Persistance d'un prolapsus symptomatique après chirurgie	1,77 [1,37 ; 2,28]	1133 (9 études)	0%	modéré
Reprise chirurgicale pour prolapsus	2,03 [1,15 ; 3,58]	1629 (12 études)	39%	modéré
Récidive de cystocèle	3,01 [2,52 ; 3,60]	1976 (16 études)	39%	modéré
Reprise chirurgicale pour prolapsus, incontinence urinaire d'effort ou érosion (critère composite)	0,59 [0,41 ; 0,83]	1527 (12 études)	45%	modéré

A noter que cette méta-analyse rapporte également un taux d'exposition d'implant de 11,3% (101/896) et un taux de reprise chirurgicale pour exposition de 7,3% (56/768) sur un suivi de 1 à 3 ans.

Revue Cochrane sur la chirurgie du prolapsus apical de la femme, 2016³⁰

Méthode : analyse critique de la littérature

L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité des différentes techniques chirurgicales de traitement du prolapsus apical de la femme. Cette méta-analyse a inclus 30 essais contrôlés randomisés (jusqu'à janvier 2016), soit 3 414 femmes traitées chirurgicalement pour un prolapsus apical (dôme vaginal/utérus) : sacrocolpopexie (voie haute), intervention par voie basse avec ou sans implant, hystérectomie. La qualité des études était faible à modérée. Les principales limites étaient des imprécisions, une faible qualité du recueil et des incohérences.

Conclusions sur la comparaison entre voie haute et voie basse et comparaison avec ou sans implant par voie basse pour le prolapsus apical : la sacrocolpopexie est associée à un risque plus faible de persistance des symptômes, de récurrence du prolapsus, de reprise chirurgicale, d'incontinence urinaire d'effort post-opératoire et de dyspareunie que les interventions vaginales.

Les auteurs concluent pour la voie basse que les données disponibles limitées ne sont pas en faveur de l'utilisation d'implants transvaginaux comparée à la réparation autologue (tissus natifs). Ils soulignent que la plupart des implants transvaginaux évalués ne sont plus disponibles et que les nouveaux implants allégés manquent de données de sécurité.

Le tableau ci-dessous rapporte les principaux résultats :

Critères	Risque relatif [IC95%]	Nombre de patients (études)	I ²	Niveau de preuves GRADE
Prolapsus apical : Procédures vaginales versus sacrocolpopexie				
6 études, 583 patientes, 1 à 4 ans de suivi				
Persistance d'un prolapsus symptomatique après chirurgie	2,11 [1,06 ; 4,21]	277 (3 études)	0%	modéré
Reprise chirurgicale pour prolapsus	2,28 [1,20 ; 4,32]	383 (4 études)	0%	modéré
Reprise chirurgicale pour incontinence urinaire d'effort	1,87 [0,72 ; 4,86]	395 (4 études)	0%	modéré
Récidive de prolapsus	1,89 [1,33 ; 2,70]	390 (4 études)	41%	modéré
Blessure vésicale	0,57 [0,14 ; 2,36]	511 (5 études)	0%	modéré
Incontinence urinaire d'effort post-opératoire	1,86 [1,17 ; 2,94]	263 (3 études)	0%	modéré
Dyspareunie	2,53 [1,17 ; 5,50]	106 (3 études)	43%	bas
Prolapsus apical : Procédures vaginales prothétique versus procédures vaginales autologues				
6 études, 598 patientes, 1 à 3 ans de suivi				
Persistance d'un prolapsus symptomatique après chirurgie	1,08 [0,35 ; 3,30]	54 (1 étude)	0%	bas
Reprise chirurgicale pour prolapsus	0,69 [0,30 ; 1,60]	497 (5 études)	9%	bas
Reprise chirurgicale pour incontinence urinaire d'effort	4,91 [0,86 ; 27,94]	220 (2 études)	0%	bas
Récidive de prolapsus	0,36 [0,09 ; 1,40]	269 (3 études)	91%	bas
Blessure vésicale	3,00 [0,91 ; 9,89]	445 (4 études)	0%	Très bas
Incontinence urinaire d'effort post-opératoire	1,37 [0,94 ; 1,99]	295 (4 études)	0%	modéré
Dyspareunie	1,21 [0,55 ; 2,66]	501 (5 études)	0%	modéré

Revue Cochrane sur la réparation vaginale du prolapsus avec implants transvaginaux comparés au tissus natifs, 2016³¹

Méthode : analyse critique de la littérature

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des implants transvaginaux synthétiques et biologiques comparés aux tissus natifs dans la réparation vaginale du prolapsus.

Cette méta-analyse a inclus 37 essais contrôlés randomisés (jusqu'à juillet 2015) soit 4 023 femmes traitées par différentes techniques de réparation vaginale du prolapsus (implant synthétiques, implants biologiques ou tissus natifs) quel que soit le compartiment concerné. La qualité des études était très faible à modérée. Les principales limites étaient la description insuffisante de la méthode de l'étude, des imprécisions et des incohérences.

Conclusions sur la comparaison de la réparation vaginale avec implant synthétique versus tissus natifs : alors que le recours aux implants permanents transvaginaux est associé à un taux plus faible de persistance des symptômes, de reprise chirurgicale du prolapsus, de récurrence du prolapsus que l'utilisation des tissus natifs, les implants permanents sont aussi associés à un taux plus élevé de reprise chirurgicale pour prolapsus, incontinence urinaire d'effort ou exposition (critère composite) et des taux plus élevés de blessure vésicale et incontinence urinaire d'effort de novo. Les auteurs concluent que le rapport bénéfice / risque des implants transvaginaux est faible en chirurgie primaire. S'il est possible que le rapport bénéfice/ risque soit favorable en cas de risque élevé de récurrences, ils considèrent qu'ils ne disposent pas de données pour soutenir cette position.

Ils soulignent qu'en 2011, de nombreux implants transvaginaux ont été volontairement retirés du marché et que les implants allégés n'ont pas encore été évalués par une étude clinique randomisée.

Le tableau ci-dessous rapporte les principaux résultats :

Critères	Risque relatif [IC95%]	Nombre de patients (études)	I ²	Niveau de preuves GRADE
Réparation vaginale avec implant synthétique versus tissus natifs				
Persistance d'un prolapsus symptomatique après chirurgie (1 à 3 ans)	0,66 [0,54 ; 0,81]	1614 (12 études)	3%	modéré
Reprise chirurgicale pour prolapsus	0,53 [0,31 ; 0,88]	1675 (12 études)	0%	modéré
Reprise chirurgicale pour incontinence urinaire d'effort	1,07 [0,62 ; 1,83]	1284 (9 études)	21%	bas
Reprise chirurgicale pour prolapsus, incontinence urinaire d'effort ou exposition (critère composite)	2,40 [1,51 ; 3,81]	867 (7 études)	0%	modéré
Récidive de prolapsus	0,40 [0,30 ; 0,53]	2494 (21 études)	73%	bas
Incontinence urinaire d'effort de novo	1,39 [1,06 ; 1,82]	1512 (12 études)	0%	bas
Blessure vésicale	3,92 [1,62 ; 9,50]	1514 (11 études)	0%	modéré
Dyspareunie	0,92 [0,58 ; 1,47]	764 (11 études)	21%	bas

A noter que cette méta-analyse rapporte un taux d'exposition d'implant de 12% (134/1097) et un taux de reprise chirurgicale pour exposition de 8% (100/1227) sur un suivi de 1 à 3 ans.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique aux implants de la gamme PROLAFIX-V n'a été fournie pour soutenir la demande.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. CONTEXTE INTERNATIONAL ET FRANÇAIS

A l'international, depuis plusieurs années, l'apparition de complications parfois graves (douleur, extrusion, érosion, infection) a amené les autorités sanitaires à réévaluer la balance bénéfice/risque des implants de renfort ou à renforcer leur encadrement :

- Aux États-Unis, en juillet 2011, les déclarations d'événements indésirables dans la base de données MAUDE et une revue systématique de la littérature ont conduit la FDA à publier un communiqué³³ sur les complications associées aux implants de traitement du prolapsus posés par voie vaginale. En 2017, le reclassement de ces implants en classe III a entraîné une révision à la hausse des exigences cliniques. Suite à ces réévaluations, la FDA a ordonné en avril 2019 l'arrêt de commercialisation³⁴ de tous les implants de renfort pelvien pour le traitement du prolapsus par voie basse disponibles sur le marché américain.
- En Australie et Nouvelle-Zélande, depuis fin novembre 2017, le TGA, autorité compétente DM, a retiré de son registre des implants de cure de prolapsus posés par voie vaginale.
- En Europe, une Task force a formulé, en décembre 2015, des recommandations³⁵ pour renforcer l'évaluation de ces implants et la formation des implantateurs. Au Royaume-Uni et en Irlande, une restriction temporaire d'utilisation est mise en œuvre depuis juillet 2018, dans l'attente de recommandations pour encadrer les pratiques.
- En France, depuis 2016, l'ANSM assure une surveillance renforcée de ces implants :
 - Une campagne d'inspection des fabricants est en cours afin de vérifier la conformité des processus de fabrication et des produits ;
 - L'enquête de matériovigilance³⁶ réalisée par l'ANSM en 2016 a rapporté que les 243 établissements ayant répondu, ont implanté 12 284 dispositifs en 2015, dont 55% dans le cadre du traitement de l'incontinence et 45% dans le cadre du traitement du prolapsus. Les complications post-opératoires observées sont survenues dans un délai inférieur ou égal à un an dans 67% des cas et au-delà d'un an dans 33% des cas. Le taux de complications observé sur la période du 1er octobre au 31 décembre 2016 est de 1,43%.

Un observatoire des complications de la chirurgie de la statique pelvienne, l'étude VIGIMESH est coordonné par le CHU de Poitiers (Professeur Xavier Fritel). L'objectif de cet observatoire français est de recenser dans plusieurs centres hospitaliers (13 centres chirurgicaux) les complications à court et long terme après chirurgie de renfort pelvien avec ou sans pose d'implants. Les derniers résultats présentés montrent, sur 1 873 interventions, un taux de complications sévères de 2,8 % (52). Cet observatoire rapporte que le taux de complications à 6 mois le plus élevé concerne la pose de bandelettes sous urétrales dans le traitement du prolapsus des organes pelviens (7,03%).

Le nombre de signalements de matériovigilance pour cette catégorie d'implants, quoique faible, est en augmentation : 47 incidents ont été rapportés entre 2012 et 2018 versus 66 incidents répertoriés en 2018 et 33 incidents au 24 avril 2019.

³³ FDA. Urogynecologic surgical mesh: update on the safety and effectiveness of transvaginal mesh placement for pelvic organ prolapse. US Food and Drug Administration; 2011. <https://www.fda.gov/medical-devices/urogynecologic-surgical-mesh-implants/fdas-activities-urogynecologic-surgical-mesh>

³⁴ FDA, FDA takes action to protect women's health, orders manufacturers of surgical mesh intended for transvaginal repair of pelvic organ prolapse to stop selling all devices, for immediate release : april 16,2019 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-protect-womens-health-orders-manufacturers-surgical-mesh-intended-transvaginal>

³⁵ SCENIHR, Commission Européenne, comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux. Final opinion on the safety of surgical meshes used in urogynaecological surgery, December 2015 https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/opinions/index_en.htm

³⁶ ANSM, enquête de matériovigilance relative aux complications faisant suite à l'utilisation des dispositifs médicaux pour le traitement du prolapsus et de l'incontinence urinaire (du 1er octobre 2016 au 31 décembre 2016), Nov 2018 [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-bandelettes-sous-uretrales-et-implants-de-renfort-pelvien/\(offset\)/3#dm](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-bandelettes-sous-uretrales-et-implants-de-renfort-pelvien/(offset)/3#dm)

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, aucun incident de matériovigilance relatif aux implants de la gamme PROAFIX-V n'a été déclaré en France ou à l'étranger. Il précise que 2 plaintes clientes qu'il considère comme étant « sans conséquence pour la sécurité du patient » lui ont été rapportées.

Deux recommandations professionnelles, trois rapports d'évaluation technologique et trois revues systématiques de la littérature ont été pris en compte :

- *Les revues systématiques de la littérature évaluant le traitement chirurgical du prolapsus antérieur, du prolapsus apical et les techniques de réparation vaginale autologue et prothétique ne concluent pas en faveur de la réparation prothétique en raison d'une morbidité plus élevée. Ces revues ne sont pas spécifiques au prolapsus récidivé. Dans les situations à risque élevé de récurrence, les auteurs estiment qu'ils ne disposent pas de données suffisantes pour recommander les implants transvaginaux.*
- *Les recommandations professionnelles françaises et européennes actualisées ces dernières années, ainsi que les rapports d'évaluation technologique réserveraient l'utilisation des implants du prolapsus posés par voie vaginale aux cas complexes de récurrences ou à risque de récurrences et recommandent la réalisation d'études complémentaires pour étayer cette utilisation.*

La demande repose sur un argumentaire d'équivalence et une bibliographie d'études portant sur les implants avec lesquels l'équivalence est revendiquée.

Concernant l'argumentaire d'équivalence, le comparatif fourni rend compte de similitudes et de différences cliniques, techniques et biologiques notables entre les implants PROLAFIX-V et les différents implants utilisés par le demandeur dans sa revendication d'équivalence. Ces différences limitent toute extrapolation des résultats cliniques disponibles aux implants faisant l'objet de la demande. Dans tous les cas, la bibliographie fournie sur les implants avec lesquels l'équivalence est revendiquée ne porte pas spécifiquement sur l'indication revendiquée pour les implants PROLAFIX-V, à savoir le prolapsus antérieur ou multicompartimental avancé récidivant ou avec des facteurs de risque de récurrence importants.

Aucune étude spécifique n'est fournie pour documenter les résultats des implants PROLAFIX-V dans l'indication revendiquée.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP

Le traitement des prolapsus fait appel à des traitements conservateurs ou chirurgicaux.

Les traitements conservateurs sont réservés aux patientes atteintes de prolapsus modérés :

- le rappel des règles hygiéno-diététiques et la modification du mode de vie ;
- la rééducation périnéale vise à renforcer la musculature pelvienne afin de stabiliser l'évolution du prolapsus ;
- le recours au pessaire permet de réduire la gêne fonctionnelle, pour les patientes à très haut risque chirurgical ou qui refusent la chirurgie ou en solution d'attente avant une chirurgie.

Le traitement du prolapsus sévère demeure essentiellement chirurgical. Les techniques chirurgicales sont nombreuses. Elles peuvent s'effectuer par voie haute abdominale ou laparoscopique, ou par voie basse vaginale.

Le principe de ces techniques est de compenser les défaillances du plancher pelvien soit par suspension au ligament prévertébral (voie haute) ou par soutènement (voie basse).

Les techniques par voie haute ont quasiment toujours recours à un implant prothétique. La promontofixation coelioscopique est recommandée²⁷. Selon les experts, elle concerne plutôt les femmes ayant une activité sexuelle conservée n'ayant pas de contre-indication à la promontofixation.

Les techniques par voie vaginale ont classiquement recours à des plasties autologues ; le taux de récurrence élevé des plasties périnéales antérieures a conduit à l'utilisation d'implants prothétiques par voie vaginale ; différentes modalités de pose d'implant ont été proposées combinant en général un effet de soutien analogue aux plasties classiques et un effet de suspension par fixation au ligament sacro-épineux. Ces techniques exposent à d'autres types de complications, notamment des érosions et des infections.

Les recommandations françaises et internationales tendent à limiter les techniques par voie basse aux prolapsus récidivés ou à risque de récurrence. Elles suggèrent de mettre en œuvre des études cliniques pour documenter l'intérêt des implants transvaginaux dans ces indications.

En dernier recours, la fermeture vaginale peut être proposée aux patientes âgées sexuellement non actives et pour lesquelles les autres techniques sont contre-indiquées.

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la voie d'abord et la technique à mettre en œuvre pour la cure de prolapsus des organes pelviens. La stratégie chirurgicale est fonction du type de prolapsus et du profil de la patiente (antécédent, âge, comorbidité, activité sexuelle et physique ...), ainsi que de la pratique du chirurgien.

Le demandeur positionne les implants de la gamme PROLAFIX-V dans les cas « à haut risque [où] le bénéfice dû au placement d'un implant vaginal justifie les risques encourus, c'est-à-dire :

- les cas complexes avec un prolapsus récidivé (lorsque les autres procédures chirurgicales ont déjà échouées ou sont vouées à l'échec),
- les patientes avec des facteurs de risques significatifs de récurrence (comme une avulsion des muscles releveurs de la cavité pelvienne, un prolapsus de stade avancé en préopératoire [stade 3 ou 4 selon le système de classification POP-Q] ou une pression chronique au niveau de la cavité pelvienne [par ex. constipation chronique]) ou chez des patientes avec des comorbidités qui les empêchent de subir une chirurgie abdominale plus longue et plus invasive (e.g. maladie cardiaque, maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie thromboembolique). »

Compte tenu du risque de récurrences des plasties autologues, les implants du prolapsus posés par voie basse pourraient avoir un intérêt dans les cas complexes de récurrence ou à risque élevé de récurrence. Néanmoins, compte tenu des complications rapportées avec ce type d'implants et en l'absence de données cliniques spécifiques aux implants de la gamme PROLAFIX-V, la Commission estime qu'il n'est pas possible d'établir leur place dans la stratégie thérapeutique du prolapsus antérieur ou multicompartiment avancé des organes pelviens (POP-Q ≥ stade 2) chez la femme avec un prolapsus récurrent ou présentant des facteurs de risques de récurrence importants.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les recommandations professionnelles et les rapports d'évaluation technologique statuent sur la nécessité d'évaluation clinique des implants transvaginaux dans les situations de récurrence ou à risque élevé de récurrence. En l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt des implants de la gamme PROLAFIX-V ne peut être établi dans la chirurgie par voie vaginale du prolapsus antérieur ou multicompartiment avancé des organes pelviens (POP-Q ≥ stade 2) chez la femme avec un prolapsus récurrent ou présentant des facteurs de risques de récurrence importants.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le prolapsus génital de la femme peut se définir comme une hernie dans la cavité vaginale dans laquelle s'engagent un ou plusieurs éléments du contenu abdomino-pelvien. Les organes des trois étages du pelvis peuvent être concernés : la vessie (cystocèle), l'utérus (hystérocèle), le rectum (rectocèle). Il correspond à une défaillance des systèmes de soutènement et de suspension. Il existe plusieurs classifications des prolapsus en fonction des organes concernés ou de l'importance du prolapsus.

Les troubles observés sont causés principalement par les traumatismes obstétricaux (gros fœtus, manœuvres instrumentales, travail prolongé, expression utérine, épisiotomie médiane, déchirure périnéale). Le vieillissement, la carence hormonale ou toute augmentation de la pression abdominale (constipation chronique, toux chronique, obésité, activités sportives de haut niveau) sont également impliqués.

La symptomatologie associée est variable et inclut le plus souvent une gêne périnéale (sensation de boule), une pesanteur pelvienne, plus rarement une douleur pelvienne et une dyspareunie; des symptômes urinaires ou digestifs peuvent être également associés: incontinence urinaire ou dysurie, incontinence anale ou dyschésie, le tout entraînant une altération de l'image corporelle.

La gravité du prolapsus génital est surtout appréciée en fonction de son retentissement sur la qualité de vie de la patiente en termes de gêne fonctionnelle.

Les complications sont directement liées à une extériorisation d'une tuméfaction vulvaire, qui expose à des infections, des hémorragies et des ulcérations des organes visibles. Ces complications concernent principalement les femmes âgées, pour lesquelles la descente d'organes peut entraîner une perte d'autonomie.

Le prolapsus des organes pelviens et a fortiori les situations de récurrence peuvent être à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le prolapsus génital est une pathologie fréquente dont la prévalence est estimée entre 30 et 50 % des femmes (prolapsus de tous stades confondus).

Cependant la prévalence est difficile à évaluer. Selon les études et les modalités diagnostiques, la prévalence varie de 2,9 à 11,4 % ou 31,8 à 97,7 % selon que l'on utilise un auto-questionnaire ou un examen clinique respectant la classification Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q)²⁷.

Entre 10 et 20% des prolapsus sont pris en charge chirurgicalement³⁷. Après réparation autologue, le taux d'échec est de l'ordre de 17 à 20% à 10 ans³⁸. Après une première intervention, jusqu'à 29% des femmes ont un risque d'être réopérées dans les 3 à 5 ans à cause d'une récurrence du prolapsus³⁷.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de la fréquence et de la dégradation de la qualité de vie, la prise en charge du prolapsus récidivé ou à risque élevé de récurrence a un intérêt pour la santé publique. Dans l'indication revendiquée, les implants de la gamme PROLAFIX-V répondent à un besoin partiellement couvert.

³⁷ Friedman T, Eslick GD and Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. Int. Urogynecology J. 2018 ; 29 :13–21

³⁸ Denman MA, Gregory WT, Boyles SH, Smith V, Edwards SR, Clark AL. Reoperation 10 years after surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2008;198:555e1-5

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence des récurrences de prolapsus, il existe un intérêt potentiel de santé publique des implants destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens. Néanmoins, l'intérêt spécifique des implants de la gamme PROLAFIX-V pour la santé publique ne peut être établi en raison de l'absence de données cliniques spécifiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu des implants de la gamme PROLAFIX-V est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale. La Commission regrette qu'une évaluation comparative avec une technique vaginale autologue telle que recommandée par la HAS en 2007 n'ait pas été mise en œuvre.