

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****DEFLUX****Implant urétéral de copolymère**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 mars 2023

Faisant suite à l'examen du 21 mars 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 mars 2023.

Demandeur : KEBOMED (France)**Fabricant** : PALETTE LIFE SCIENCES (Etats-Unis)

Référence : Seringue pré-remplie de 1mL

L'essentiel

Indication retenue	Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres implants pour le traitement du reflux vésico-rénal, inscrits sur la LPPR
Amélioration du service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	– Avis de la commission du 5 septembre 2007, du 13 septembre 2013 et du 3 avril 2018 Nouvelles données spécifiques : – Une étude prospective monocentrique non comparative, évaluant l'efficacité des injections de DEFLUX chez 30 nourrissons de moins d'un an avec reflux vésico-rénal primaire de grade IV-V, suivis 6,5 ans en moyenne. – Quatre études descriptives rétrospectives monocentriques : • Une cohorte de 299 patients, traités par DEFLUX entre 2010 et 2013 pour un reflux vésico-rénal, se concentrant spécifiquement sur le moment du reflux observé, suivis 3 mois. • Une étude évaluant l'efficacité de DEFLUX chez 53 enfants (88 uretères), d'âge médian de 17 mois, traités entre 1995 et 2016 pour un

	reflux vésico-rénal primaire, avec une durée médiane de suivi de 60 mois. • Une étude présentant les résultats du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal par injection de DEFLUX chez 500 enfants, d'âge médian 37 mois, suivis 27,3 mois en moyenne. • Une étude évaluant l'incidence à long terme des infections urinaires, dysfonctionnements vésicaux, réimplantations urétérales et des résultats cliniques globaux après injection de DEFLUX chez 185 enfants (237 uretères) atteints de reflux vésico-rénal de grade IV, avec une durée médiane de suivi de 14 mois.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. L'injection doit être réalisée par un urologue doté de matériel endoscopique pédiatrique adapté.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible de DEFLUX ne peut être estimée. La population rejointe est de 819 patients en 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
2.1 Marquage CE	5
2.2 Description	5
2.3 Fonctions assurées	5
2.4 Acte associé	5
3. Service rendu (SR)	5
3.1 Intérêt du produit	5
3.2 Intérêt de santé publique	13
3.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	14
4. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	14
4.1 Spécifications techniques minimales	14
4.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
5. Amélioration du service rendu (ASR)	15
5.1 Comparateurs retenus	15
5.2 Niveau d'ASR	15
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
7. Durée d'inscription proposée	15
8. Population cible	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Modèle	Descriptif des produits	Références
Seringue DEFLUX pré-remplie de 1 mL	Implant urétéral de copolymère (Dextranomère/Acide hyaluronique)	011503

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne la même indication que celle retenue par la Commission dans les précédents avis relatifs à DEFLUX, à savoir : Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est MACROPLASTIQUE, implant urétéral de polyméthylsiloxane.

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

DEFLUX a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 17/06/2008 (Journal officiel du 25/06/2008).

¹ Avis de la Commission du 05/09/2007 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. HAS ; 2007 https://www.has-sante.fr/jcms/c_591156/fr/cepp-1358

² Arrêté du 17/06/2008 relatif à l'inscription de DEFLUX de la société Q-MED au chapitre 01 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 25/06/2008. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000019061908>

En septembre 2013, la Commission a donné un avis favorable au renouvellement de l'inscription de DEFLUX sur la LPPR. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 06/05/2014 (Journal officiel du 13/05/2014).

La dernière évaluation de DEFLUX par la Commission date du 03/04/2018⁴, ayant été suivie de l'arrêté du 22/08/2018⁵ (Journal officiel du 24/08/2018).

2.1 Marquage CE

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

2.2 Description

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

2.3 Fonctions assurées

DEFLUX est implanté, par injection endoscopique, sous le méat pathologique de l'abouchement de l'uretère dans la vessie, généralement au niveau du plan sous-muqueux et sous-méatique. Il permet de produire un soulèvement de la paroi urétérale empêchant un flux urinaire rétrograde et ainsi de recréer un système mécanique de valve anti-reflux des uretères.

2.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71, 03/12/2022), l'acte associé à l'injection de DELUX est référencé sous le chapitre 08.02.02.19 « Autres actes thérapeutiques sur les voies urinaires supérieures » :

JCLE004 | Injection sous-muqueuse intra-urétérale de matériel hétérologue, par endoscopie

3. Service rendu (SR)

3.1 Intérêt du produit

3.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

3.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

³ Arrêté du 06/05/2014 relatif au renouvellement d'inscription, au changement de distributeur et à la modification de l'indication de l'implant urétéral de copolymère DEFLUX de la société Q-MED SARL inscrit au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13/05/2014.

⁴ Avis de la Commission du 03/04/2018 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. HAS ; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁵ Arrêté du 22/08/2018 relatif à l'inscription de DEFLUX de la société SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM 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 24/08/2018. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000037330536 [consulté le 06/0/2023]

La Commission a évalué DEFLUX à plusieurs reprises. L'indication et les éléments de preuve retenus sont rappelés dans les tableaux ci-après :

	Avis du 05/09/2007 ⁶ :
Indications retenues	Traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant
SA	Suffisant
ASA/Comparateurs	ASA V par rapport à l'implant MACROPLASTIQUE
Données fournies	Treize études spécifiques de DEFLUX ont été fournies : — Cinq études monocentriques prospectives non comparatives sur le reflux simple. La durée de suivi de ces essais est de 3 mois pour 1 122 patients, de minimum 2 semaines pour 107 patients et de 2 à 5 ans pour 49 patients. Le taux de succès (diminution du grade du reflux à un grade $\leq$ I) par patient, après une injection de DEFLUX varie entre 54% et 82%. — Une étude prospective non comparative sur le reflux complexe montre un taux de succès (guérison du reflux soit un grade = 0, à 3 mois, après une injection de 47/69 (68%). — Trois études monocentriques prospectives comparatives randomisées : • Une étude comparant DEFLUX à l'antibioprophylaxie, chez 61 enfants pendant 12 mois. DEFLUX est significativement plus efficace que la prophylaxie. • Une étude comparant DEFLUX et COAPTITE chez 31 enfants. Il n'y a pas de différence significative entre les deux produits pour les reflux de grades initiaux II et III. • Une étude comparant DEFLUX et MACROPLASTIQUE, chez 72 enfants, pendant 12 mois. Il n'y a pas de différence significative entre les deux produits à 3 mois. — Quatre études rétrospectives n'ont pas été retenues en raison de leur faible niveau de preuve
Conditions de renouvellement	Sans objet

	Avis du 17/09/2013 ⁷ :
Indications retenues	Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibio-prophylaxie
SA	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR V par rapport à MACROPLASTIQUE, autre implant urétéral inscrit sur la LPPR
Données analysées	Nouvelles données spécifiques retenues : — Deux études prospectives comparatives randomisées • Une étude comparant DEFLUX à l'antibioprophylaxie et une simple surveillance chez 203 enfants âgés de 1 à 2 ans avec reflux vésico-rénal de grade III à IV, suivis pendant deux ans. • Une étude comparant DEFLUX à MACROPLASTIQUE (implant urétéral de polydiméthylsiloxane) chez 85 enfants avec reflux vésico-rénal de grade II à V, suivis pendant trois mois. — Une revue systématique de la littérature incluant 47 études (7303 uretères traités) étudiait l'effet d'un traitement par injection endoscopique de Dextranome/Acide Hyaluronique (DX/HA) dans le reflux vésico-rénal chez l'enfant et l'hétérogénéité de cet effet par méta-régression.

⁶ Avis de la Commission du 05/09/2007 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. HAS ; 2007. https://www.has-sante.fr/jcms/c_591156/fr/cepp-1358

⁷ Avis de la Commission du 17/09/2013 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1647373/fr/deflux

	Avis du 17/09/2013⁷ :
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
	Avis du 03/04/2018⁸ :
Indications retenues	Traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibio-prophylaxie
SA	Suffisant
ASR/Comparateurs	ARV V par rapport à MACROPLASTIQUE, autre implant urétéral inscrit sur la LPPR
Données analysées	Deux études prospectives comparatives randomisées : – Une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'une injection unique de DEFLUX versus MACROPLASTIQUE chez 255 patients d'âge médian 50 mois [6 ; 780] avec un reflux vésico-rénal de grade I à V, suivis 3 mois. – Une étude comparant l'efficacité de la réimplantation urétérale (opération de Cohen) et du traitement par injection endoscopique DEFLUX chez 41 patients, adultes et enfants de plus de 1 an, avec un reflux vésico-rénal de grade II à IV, suivis 5 ans
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

3.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Cinq études non spécifiques à DEFLUX ont été fournies, compte tenu de leur faiblesse méthodologique ou de la non-cohérence avec l'indication ou le comparateur revendiqué, les études ci-dessous, n'ont pas été retenues par la Commission :

- Une méta-analyse incluant 5 études rétrospectives⁹ : 4 comparent l'utilisation de VANTRIS (CPP) au Dextranomère/acide hyaluronique et 1 étude rétrospective compare l'utilisation de BULKAMID (PAHG) au Dextranomère/acide hyaluronique ;
- Une revue de la littérature évaluant les données disponibles sur les avantages et inconvénients des options de traitement actuellement disponibles pour les cas de reflux-vésico-rénal primaire¹⁰. La majorité des études spécifiques à DEFLUX, ont déjà été analysées dans les précédents avis (Capozza et al, 2002 ; Swedish Reflux Trial 2010 ; Oswald et al, 2002 ; Moore et al, 2014 ; Garcia Aparicio et al, 2013) ;
- Une étude rapportant les résultats d'une nouvelle technique chirurgicale pour obtenir la continence urinaire chez les patients atteints d'exstrophie vésicale complexe par une technique de greffe urétérale¹¹ ;
- Une étude évaluant l'intérêt d'une méthode diagnostic pour identifier un reflux¹² ;

⁸ Avis de la Commission du 03/04/2018 relatif à DEFLUX, implant urétéral de copolymère. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2845372/fr/deflux

⁹ Starmer, Benjamin, Fiona McAndrew, and Harriet Corbett. 2019. "A Review of Novel STING Bulking Agents." *Journal of Pediatric Urology* 15 (5): 484–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.08.018>.

¹⁰ Williams, Gabrielle, Elisabeth M Hodson, and Jonathan C Craig. 2019. "Interventions for Primary Vesicoureteric Reflux." Edited by Cochrane Kidney and Transplant Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019

¹¹ Kajbafzadeh, Abdol-Mohammad, Shabnam Sabetkish, and Nastaran Sabetkish. 2017. "Ureteric-Urethral Engraftment as a New Surgical Technique for Management of Incontinence in Bladder Exstrophy Complex: A Retrospective Cohort." *International Journal of Surgery* 46 (October): 158–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.581>.

¹² Kaselas, Christos, Yincen Tse, Richard Peace, Alok Godse, Anupam Lall, and Milan Gopal. 2021. "Diagnosing and Treating Occult Vesicoureteric Reflux Using PIC Cystography: Is It Influenced by Abnormalities on DMSA?" *Journal of Pediatric Urology* 17 (1): 67.e1-67.e7.

- Une étude évaluant les résultats à long terme des patients ayant subi une vésicostomie cutanée, sur une période de 11 ans¹³.

Depuis la précédente évaluation, les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) ont été actualisées en 2022¹⁴ (l'actualisation est présentée dans le chapitre 3.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique).

3.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Dix études spécifiques ont été fournies dans le dossier. Les cinq études ci-dessous n'ont pas été retenues, compte tenu de leur faiblesse méthodologique ou de la non-cohérence avec l'indication ou le comparateur revendiqué :

- Une étude prospective menée chez 40 patients entre janvier 2008 et juillet 2018, évaluant l'aspect de l'imagerie des implants après un traitement endoscopique de reflux vésico-rénal¹⁵.
- Une étude rétrospective visant à déterminer l'incidence de l'obstruction urétérale et la nécessité de la chirurgie anti-reflux de Cohen après injection de DEFLUX¹⁶.
- Une étude rétrospective monocentrique rapportant les résultats de l'approche endoscopique pour traiter le reflux vésico-rénal à la suite d'une transplantation rénale¹⁷, menée chez 16 patients âgés de 47,4 ans en moyenne.
- Une étude rétrospective monocentrique s'intéressant au suivi clinique et à la prise en charge du reflux vésico-rénal de 285 patients transplantés rénaux traités entre 2002 et 2017¹⁸.
- Une étude rétrospective multicentrique comparant VANTRIS à DEFLUX¹⁹, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité de VANTRIS, et de réaliser une évaluation clinique et histologique.

Cinq études ont été retenues et sont présentées dans le tableau suivant :

¹³ Sharifiaghdas, F., M. Mirzaei, and N. Nikraves. 2019. "Can Transient Resting of the Bladder with Vesicostomy Reduce the Need for a Major Surgery in Some Patients?" *Journal of Pediatric Urology* 15 (4): 379.e1-379.e8.

¹⁴ European Association of Urology. EAU Guidelines on Paediatric urology 2023. <https://d56bochlurqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2023.pdf> [consulté le 8 mars 2023]

¹⁵ Steinborn, Marc, Lara Kehrer, Carmen Kabs, Stuart Hosie, and Veronika Huf. 2021. "The Color Doppler Twinkling Artifact of Implants after Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children: A Common Finding with High Potential for Misdiagnosis." *Journal of Pediatric Urology* 17 (5): 742.e1-742.e6

¹⁶ Okawada, Manabu, Hiroshi Murakami, Nana Tanaka, Yuki Ogasawara, Geoffrey J Lane, Tadaharu Okazaki, Toshihiro Yanai, Masahiko Urao, and Atsuyuki Yamataka. 2018. "Incidence of Ureterovesical Obstruction and Cohen Antireflux Surgery after Deflux® Treatment for Vesicoureteric Reflux." *Journal of Pediatric Surgery* 53

¹⁷ Wang, Hsu-Han, Wei-Feng Ding, Sheng-Hsien Chu, Yang-Jen Chiang, Kuan-Lin Liu, Kuo-Jen Lin, Chih-Te Lin, and Ta-Min Wang. 2019. "Endoscopic Treatment for Post-Transplant Vesicoureteral Reflux." *Transplantation Proceedings* 51 (5): 1420–23.

¹⁸ Sheth, K.R., J.T. White, I. Stanasel, N. Janzen, A. Mittal, C.J. Koh, P.F. Austin, et al. 2018. "Comparing Treatment Modalities for Transplant Kidney Vesicoureteral Reflux in the Pediatric Population." *Journal of Pediatric Urology* 14 (6): 554.e1-554.e6.

¹⁹ Chertin, B., E. Mele, S. Kocherov, S. Zilber, S. Gerocarni Nappo, and N. Capozza. 2018. "What Are the Predictive Factors Leading to Ureteral Obstruction Following Endoscopic Correction of VUR in the Pediatric Population?" *Journal of Pediatric Urology* 14 (6): 538.e1-538.e7.

Étude Objectif	Méthodes – Principaux critères d'inclusion	Caractéristiques des patients	Résultats critère de jugement principal	Commentaires										
Al Hindi et al., 2022²⁰ Evaluation de l'efficacité des injections sous-urétérales de DELUX dans le RVR primaire chez les nourrissons	Étude descriptive prospective non comparative monocentrique (Bahrain). Cohorte de 30 enfants âgés d'un an ou moins avec un RVR primaire de grade IV-V traités avec DEFLUX. Critères d'exclusion : RVR secondaire, avec orifice urétéral ectopique, mégauretère obstrué, > 1 an. Critère de jugement : résolution du reflux vésico-rénal, après un an de suivi (évaluation clinique et radiologique).	30 enfants, n=50 uretères : <table><tr><td>Durée de suivi moyenne</td><td>6,5 ans (67 +/- 7,25)</td></tr><tr><td>Ratio H :F</td><td>2,3 : 1</td></tr><tr><td>Âge moyen</td><td>6,3 +/- 2,5 mois [3 à 12 mois]</td></tr><tr><td>Grade</td><td>42 % (21) grade IV et 58% (29) de grade V</td></tr><tr><td>Latéralité</td><td>Bilatéral : 66,7%</td></tr></table>	Durée de suivi moyenne	6,5 ans (67 +/- 7,25)	Ratio H :F	2,3 : 1	Âge moyen	6,3 +/- 2,5 mois [3 à 12 mois]	Grade	42 % (21) grade IV et 58% (29) de grade V	Latéralité	Bilatéral : 66,7%	Soulagement symptomatique complet chez 90% des patients au premier suivi post-opératoire. Chez patients avec un grade IV : résolution après la 1 ^{ère} injection pour 16 uretères (76,2%) et pour 24 uretères (82,7%) pour les grades V.	Étude ne s'intéressant qu'à une sous partie de la population cible (exclusion des enfants âgés de plus d'un an et reflux vésico-rénal secondaire). Faible niveau de preuve : faible nombre de patients, non comparative. Limite dans la transposabilité des résultats de l'étude par son caractère monocentrique.
Durée de suivi moyenne	6,5 ans (67 +/- 7,25)													
Ratio H :F	2,3 : 1													
Âge moyen	6,3 +/- 2,5 mois [3 à 12 mois]													
Grade	42 % (21) grade IV et 58% (29) de grade V													
Latéralité	Bilatéral : 66,7%													
Han et al., 2019²¹ Déterminer si la phase pendant laquelle se produit le reflux vésico-rénal a une importance sur le succès du traitement endoscopique.	Étude descriptive rétrospective monocentrique. Révision d'une cohorte de patients qui ont reçu une injection de DEFLUX pour un reflux vésico-rénal entre 2010 et 2013 et revus à 3 mois avec un cystogramme mictionnel ou des ultrasons rénaux. Exclusion : Enfants qui n'ont subi qu'une cystographie par radionucléide ; enfants qui n'ont pas fait l'objet d'un suivi post-injection. Critères de jugement : absence de reflux vésico-rénal sur cystographie mictionnelle à 3 mois	299 patients, n=438 uretères : <table><tr><td>Reflux mictionnel</td><td>148/438</td></tr><tr><td>Reflux au remplissage</td><td>290/438</td></tr><tr><td>Âge moyen</td><td>53,4 mois</td></tr><tr><td>Filles</td><td>76,6%</td></tr><tr><td>Grade</td><td>I : 55/438 II : 151/438 II : 192/438 IV : 31/438 V : 9/438</td></tr></table>	Reflux mictionnel	148/438	Reflux au remplissage	290/438	Âge moyen	53,4 mois	Filles	76,6%	Grade	I : 55/438 II : 151/438 II : 192/438 IV : 31/438 V : 9/438	Si reflux au remplissage : 70% succès Si reflux mictionnel : 78 % succès Les patients avec reflux mictionnel ont plus de chance de succès du traitement (OR = 3,128, IC = [1,37 ; 7,14]).	Étude de faible qualité méthodologique : rétrospective, non comparative, sélection des patients non standardisée.
Reflux mictionnel	148/438													
Reflux au remplissage	290/438													
Âge moyen	53,4 mois													
Filles	76,6%													
Grade	I : 55/438 II : 151/438 II : 192/438 IV : 31/438 V : 9/438													

²⁰ Al Hindi, Saeed, Mohamed Mubarak, and Husain Al Aradi. 2022. "High-Grade Vesicoureteral Reflux in Infants: Our Experience with Endoscopic Subureteric Injections." *Urologia Journal* 89 (1): 120–25.

²¹ Han, Daniel S, Gina Cambareri, Madhu Alagiri, and George Chiang. 2019. "Reflux Timing Is a Predictor of Successful Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux." *Urology* 124 (February): 237–40. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.09.034>.

Étude Objectif	Méthodes – Principaux critères d'inclusion	Caractéristiques des patients	Résultats critère de jugement principal	Commentaires
Leung et al., 2017²² Étudier efficacité à long terme de l'injection endoscopique de DEFLUX pour le traitement du RVR et identifier les facteurs permettant de prédire sa résolution	Étude descriptive rétrospective monocentrique (Hong Kong) Enfants traités par DEFLUX entre 1995 et 2016, atteints de reflux vésico-rénal primaire. Exclusion des patients avec vessie neurologique ; valve urétérale postérieure ; rein duplex avec urétérocèle. Résolution du RVR confirmé par cystographie mictionnelle à 3 mois	53 patients, n=88 uretères : Âge médian 17 mois Durée médiane de suivi 60 mois [20 – 216] Grades I (4,5%), II (14,8%), III (27,3%), IV (35,4%), V (34,1%)	Taux de résolution (par uretère) : Pour une injection : 57 % (Grade I : 50 % ; II : 77 %, III : 63 %, IV : 40 %, V : 70 %) Pour 2 injections : 52 % Facteurs prédictifs significatifs de résolution : absence de cicatrices rénales, bas grade de RVR.	Étude présentant plusieurs limites : rétrospective, critères de jugement non hiérarchisés, faible nombre de patients, suivi moyen non cohérent avec l'objectif, critères d'inclusion peu précis. Limite dans la transposabilité des résultats de l'étude par son caractère monocentrique.
Rao et al., 2018²³ Présenter les résultats du traitement endoscopique du RVR par injection de DEFLUX chez 500 enfants, d'âge médian 27 mois.	Étude descriptive rétrospective monocentrique (Inde) Inclusion d'enfants avec RVR diagnostiqués par cystographie mictionnelle entre 2004 et 2016, et suivis à 3 mois avec cystographie mictionnelle. Exclusion : patients qui n'ont pas été traités de manière adéquate pour toute cause prédisposante, patients avec orifice urétéral ectopique ou méga uretère obstruant. Critères de jugement : Résolution du RVR sur cystographie mictionnelle à 3 mois de suivi et soulagement symptomatique/résolution clinique	500 enfants (767 uretères) Cystographie mictionnelle disponible pour n=681 uretères. Ratio H : F 3,3 : 1 Âge médian 27 mois [2 – 156] Durée de suivi moyen 27,3 [1 - 156] Grade IV-V 467/681 Bilatéral 53% Affections associées 42,8% des patients	Résolution du reflux vésico-rénal : 90 % des uretères (614/681) Soulagement symptomatique : 96,4 % (482) patients.	Étude de faible niveau de preuve : rétrospective, non contrôlée, non comparative, critères d'inclusion mal définis, nombreuses données manquantes. Limite dans la transposabilité des résultats de l'étude par son caractère monocentrique.

²² Leung, Ling, Ivy Hau Yee Chan, Patrick Ho Yu Chung, Lawrence Chuen Leung Lan, Paul Kwong Hang Tam, and Kenneth Kak Yuen Wong. 2017. "Endoscopic Injection for Primary Vesicoureteric Reflux: Predictors of Resolution and Long Term Efficacy." *Journal of Pediatric Surgery* 52 (12): 2066–69.

²³ Rao, KIn, Prema Menon, R Samuij, Jk Mahajan, M Bawa, Ma Malik, and Br Mittal. 2018. "Endoscopic Management of Vesicoureteral Reflux and Long-Term Follow-Up." *Indian Pediatrics* 55 (12): 1046–49. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1439-5>.

Étude Objectif	Méthodes – Principaux critères d'inclusion	Caractéristiques des patients	Résultats critère de jugement principal	Commentaires								
Stenback et al., 2020²⁴ Étudier incidence à long terme de l'infection urinaire, du dysfonctionnement vésical, de la réimplantation urétérale et des résultats cliniques globaux après injection endoscopique de NASHA/Dx (DEFLUX)	Étude descriptive rétrospective monocentrique Patients ayant reçu un traitement endoscopique entre 1993 et 2003 avec reflux vésico-rénal de grade IV, diagnostiqué par une cystographie mictionnelle. Exclusion : patients avec grade II/III/V, traitement endoscopique avec agents autres que NASHA/Dx, vessie neurologique, antécédent de chirurgie urétérale, conditions ou anomalies affectant les fonctions rénales ou vésicales Critères de jugement : réponse au traitement évaluée par cystographie mictionnelle.	185 enfants (237 uretères) inclus, seulement 173 patients, n=222 uretères ont eu une cystographie mictionnelle post traitement. <table><tr><td>Âge médian</td><td>31 mois (3 – 275)</td></tr><tr><td>Durée de suivi médian</td><td>14 mois</td></tr><tr><td>Nombre de traitement endoscopique par patient</td><td>1,46</td></tr><tr><td>Bilatéralité</td><td>24%</td></tr></table>	Âge médian	31 mois (3 – 275)	Durée de suivi médian	14 mois	Nombre de traitement endoscopique par patient	1,46	Bilatéralité	24%	Par uretère : - 69 % de succès (RVR descendu au grade 0-I) - 7 % : RVR descendu au grade II - 23 % : RVR descendu au grade ≥ III. Par patient : - 64 % de succès (RVR descendu au grade 0-I) - 8 % : RVR descendu au grade II - 28 % : RVR descendu au grade ≥ III	Étude ne s'intéressant qu'à une sous partie de la population cible (RVR grade IV). Faible qualité méthodologique : rétrospective, suivi hétérogène (différence de procédure de suivi pendant la durée de l'étude), données manquantes.
Âge médian	31 mois (3 – 275)											
Durée de suivi médian	14 mois											
Nombre de traitement endoscopique par patient	1,46											
Bilatéralité	24%											

²⁴ Stenbäck, Anders, Thora Olafsdottir, Erik Sköldenberg, Gillian Barker, Arne Stenberg, and Göran Läckgren. 2020. "Proprietary Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid/Dextranomer Gel (NASHA/Dx) for Endoscopic Treatment of Grade IV Vesicoureteral Reflux: Long-Term Observational Study." *Journal of Pediatric Urology* 16 (3): 328.e1-328.e9.

Plusieurs études cliniques sur DEFLUX sont en cours :

ID de l'étude	Design de l'étude	Suivi	Nombre de sujets
Etude randomisée Italie (000882)	Randomisée, comparative, ouverte	12 mois	60 (39 DEFLUX)
Etude ouverte I Suède (000090)	Non-randomisée, ouverte	12 mois	50 (DEFLUX)
Etude ouverte II Italie (000091)	Non-randomisée, ouverte	12 mois	120 (DEFLUX)
Etude ouverte III Japon (33DV0302)	Non-randomisée, ouverte	12 mois	73 (DEFLUX)
Etude post-approbation Japon	Non-randomisée, ouverte (Sponsor Salix Pharmaceutical LLC)	3 ans	202

3.1.1.4 Événements indésirables

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

- Entre 2017 et 2021, en France, cinq événements de matériovigilance ont été signalés. Les événements rapportés sont : dilatation urétérale (2), pyélonéphrite (1), insuffisance rénale (1) et hydronéphrose (1).
- Entre 2017 et 2021, au niveau mondial, 51 événements de matériovigilance ont été signalés. Les principaux événements rapportés sont : hydronéphroses (6), troubles rénaux (3), dilatation urétérale (3), calcification du site d'implant (2), obstruction urétérale (2), un décès non lié au dispositif.

3.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 15 nouvelles études relatives à DEFLUX ont été fournies, 5 sont retenues par la Commission.

Les nouvelles données ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission.

3.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 termes de traitement du RVR, la réimplantation urétéro-vésicale est une option. Cependant, ce traitement chirurgical est invasif. 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 internationales de l'European Association of Urology²⁵ (EAU) de 2022 et de l'American Urological Association²⁶ (AUA) de 2017, préconisent l'injection endoscopique chez l'enfant pour le traitement du reflux vésico-rénal dans certaines situations, en fonction des facteurs de risque tels que l'âge, les antécédents d'infections urinaires fébriles ou la sévérité du reflux.

L'AUA préconise l'injection endoscopique ou la réimplantation urétérale chez les enfants sous antibio-prophylaxie et ayant des infections urinaires fébriles récidivantes.

Bien qu'il soit précisé dans les recommandations de l'EAU qu'une « correction chirurgicale doit être envisagée chez les patients présentant un reflux persistant de grade IV/V, il n'existe pas de consensus sur le moment et le type de correction chirurgicale ». Le choix de la prise en charge dépend de la présence de cicatrices rénales, de l'évolution clinique, du grade de reflux, de la bilatéralité, de la fonction vésicale, des anomalies associées des voies urinaires, de l'âge, de l'observance et de la préférence des parents.

Il est cependant précisé dans les recommandations européennes et américaines qu'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.

L'actualisation des recommandations de l'EAU, ne modifie pas la stratégie de traitement du reflux vésico-rénal (RVR) chez l'enfant par rapport aux recommandations antérieures.

La Commission considère que DEFLUX a une place dans la stratégie thérapeutique liée au reflux vésico-rénal chez l'enfant, avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles ne remettant pas en cause les conclusions antérieures de la Commission, DEFLUX a un intérêt thérapeutique dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant avec pyélonéphrite récidivante et sous antibioprophylaxie.

3.2 Intérêt de santé publique

3.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

²⁵ European Association of Urology. EAU Guidelines on Paediatric urology 2023. <https://d56bochlurxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2023.pdf> [consulté le 8 mars 2023]

²⁶ American Urological Association. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children : AUA Guideline. 2017. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline>

Le reflux vésico-rénal est susceptible d'entraîner des complications graves à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le RVR est une uropathie dont l'incidence est proche d'1 %²⁷. La prévalence exacte du RVR n'est pas connue du fait que de nombreux enfants n'ont pas de symptômes, le diagnostic étant invasif, il n'est réalisé que lorsqu'il est cliniquement indiqué. La prévalence du RVR chez les enfants non symptomatiques a été estimée entre 0,4 et 1,8 %²⁸. L'incidence du RVR chez les enfants atteints d'infections urinaires est de 30 à 50 % selon l'âge²⁷.

La résolution spontanée du RVR dépend de l'âge, du sexe, du grade, de la latéralité, de la présentation clinique et de l'anatomie. La résolution est de près de 80 % dans les grades I et II et de 30 à 50 % dans les grades III à V dans un délai de quatre à cinq ans de suivi²⁷.

3.2.3 Impact

DEFLUX répond à un besoin déjà couvert par d'autres produits similaires inscrits à la LPPR

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du reflux vésico-rénal dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par les implants urétéraux, DEFLUX a un intérêt de santé publique.

3.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de DEFLUX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans l'indication suivante : traitement du reflux vésico-rénal de l'enfant avec pyélonéphrite récidivante sous antibioprophylaxie.

4. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

4.1 Spécifications techniques minimales

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

4.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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

²⁷ European Association of Urology. EAU Guidelines on Paediatric urology 2023. <https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2023.pdf> [consulté le 8 mars 2023]

²⁸ Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009294/>

5. Amélioration du service rendu (ASR)

5.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les mêmes que celui retenus par la Commission dans les précédents avis relatifs à DEFLUX, à savoir : autres implants pour le traitement du reflux vésico-rénal, inscrits sur la LPPR. Actuellement le seul l'implant inscrit sur la LPPR autre que DEFLUX est MACROPASTIQUE.

5.2 Niveau d'ASR

Aucune nouvelle étude comparant DEFLUX à d'autres produits similaires n'a été fournie. Les nouvelles données ne remettent pas en cause la place de DEFLUX par rapport aux autres implants pour le traitement du reflux vésico-rénal, inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de DEFLUX par rapport aux autres implants pour le traitement du reflux vésico-rénal, inscrits sur la LPPR

6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

7. Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

La population cible est celle des enfants atteints de RVR avec pyélonéphrite récidivante sous antibio-prophylaxie. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue.

A titre informatif une analyse de la population rejointe a été effectuée, elle correspond aux patients traités par les implants urétéraux DEFLUX et MACROPLASTIQUE par voie endoscopique.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT piloté par l'ARS Ile de France. Ce programme permet de dénombrer les patients traités par DEFLUX et MACROPLASTIQUE et le nombre d'implants posés au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Nb de patients (<18 ans)	2019	2020	2021
MACROPLASTIQUE (3116476 et 3148826) et DEFLUX (3138390)	773	719	819

Il résulte des analyses effectuées, 1 117 implants urétéraux ont été posés chez 819 patients âgés de moins de 18 ans en 2021.

La population cible de DEFLUX ne peut être estimée. La population rejointe est de 819 patients en 2021.