



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

09 novembre 2010

| CONCLUSIONS                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom :                                          | <b>ZILVER PTX</b> , endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Modèles et références retenus :                | Ceux proposés par le demandeur (cf. pages 3 et 4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fabricant :                                    | <b>Willam COOK Europe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Demandeur :                                    | <b>COOK France</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Données disponibles :                          | <p>Deux études spécifiques de l'endoprothèse ZILVER PTX ont été soumises.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique chez les patients ayant une lésion (<math>\leq 14</math> cm) <i>de novo</i> ou une resténose des artères fémoropoplitées au-dessus du genou avec un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm. La durée de suivi prévue était de 5 ans. L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité et la performance de ZILVER PTX à l'angioplastie par ballonnet (ATP).</li><li>- Une étude prospective, non comparative, multicentrique chez des patients ayant une sténose (resténose ou <i>de novo</i>) ou occlusion d'origine athéroscléreuse des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou (diamètre du vaisseau compris entre 4 et 9 mm).</li></ul> <p>Ces deux études ne sont pas publiées, seuls les rapports d'étude ont été fournis. La HAS s'est engagée à la confidentialité des données qui lui ont été transmises.</p> |
| Service Attendu (SA) :                         | <p><b>Suffisant</b>, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur <math>\leq 14</math> cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.</li><li>- l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Indications :                                  | Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur $\leq 14$ cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Eléments conditionnant le SA :                 | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Spécifications techniques :                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Modalités de prescription et d'utilisation : | <p>La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire</p> <p>65 à 97% des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amélioration du SA :           | <b>ASA IV</b> par rapport aux endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Type d'inscription :           | <b>Nom de marque</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Durée d'inscription :          | <b>5 ans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Conditions du renouvellement : | <p>La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX à la transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude aura pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie.</p> <p>Les analyses éventuellement réalisées en sous groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.</p> <p>L'industriel est responsable de l'étude, il devra s'assurer de la mise en place d'un comité scientifique, de l'élaboration du protocole de l'étude demandée et de la mise en place de l'étude.</p> <p>Cette étude devra être mise en place au plus tard un an après publication du présent avis de la CNEDiMTS.</p> <p>Une communication annuelle des résultats de cette étude devra être faite auprès de la CNEDiMTS.</p> <p>L'évaluation de ces résultats pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.</p> |
| Population cible :             | Au maximum 8 000 patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé a mandaté un groupe de travail pour mener la réévaluation de la description générique « implant endovasculaire dit « stent aortique, rénal, iliaque ou fémoral » (3183194). L'endoprothèse ZILVER PTX sera le cas échéant revu une fois la révision de ces descriptions génériques achevée par la CNEDiMTS.

## ARGUMENTAIRE

### Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

#### ▪ Modèles et références

ZILVER PTX est préchargée dans un cathéter de largage de 7,0 Fr ou 6,0 Fr.

ZILVER PTX existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées ci-dessous :

#### Cathéter de largage de 7 Fr

|                            | Cathéters de 120 cm de long |                       |                       |                       |                       |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Longueur de l'endoprothèse | 20 mm                       | 30 mm                 | 40 mm                 | 60 mm                 | 80 mm                 |
| Diam. 6,0 mm               | ZIV7-35-120-6-20-PTX        | ZIV7-35-120-6-30-PTX  | ZIV7-35-120-6-40-PTX  | ZIV7-35-120-6-60-PTX  | ZIV7-35-120-6-80-PTX  |
| Diam. 7,0 mm               | ZIV7-35-120-7-20-PTX        | ZIV7-35-120-7-30-PTX  | ZIV7-35-120-7-40-PTX  | ZIV7-35-120-7-60-PTX  | ZIV7-35-120-7-80-PTX  |
| Diam. 8,0 mm               | ZIV7-35-120-8-20-PTX        | ZIV7-35-120-8-30-PTX  | ZIV7-35-120-8-40-PTX  | ZIV7-35-120-8-60-PTX  | ZIV7-35-120-8-80-PTX  |
| Diam. 9,0 mm               | ZIV7-35-120-9-20-PTX        | ZIV7-35-120-9-30-PTX  | ZIV7-35-120-9-40-PTX  | ZIV7-35-120-9-60-PTX  | ZIV7-35-120-9-80-PTX  |
| Diam. 10,0 mm              | ZIV7-35-120-10-20-PTX       | ZIV7-35-120-10-30-PTX | ZIV7-35-120-10-40-PTX | ZIV7-35-120-10-60-PTX | ZIV7-35-120-10-80-PTX |

#### Cathéter de largage de 6 Fr

|                            | Cathéters de 80 cm de long  |                       |                       |                       |                       |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Longueur de l'endoprothèse | 20 mm                       | 30 mm                 | 40 mm                 | 60 mm                 | 80 mm                 |
| Diam. 5,0 mm               | ZIV6-35-80-5-20-PTX         | ZIV6-35-80-5-30-PTX   | ZIV6-35-80-5-40-PTX   | ZIV6-35-80-5-60-PTX   | ZIV6-35-80-5-80-PTX   |
| Diam.6,0 mm                | ZIV6-35-80-6-20-PTX         | ZIV6-35-80-6-30-PTX   | ZIV6-35-80-6-40-PTX   | ZIV6-35-80-6-60-PTX   | ZIV6-35-80-6-80-PTX   |
| Diam.7,0 mm                | ZIV6-35-80-7-20-PTX         | ZIV6-35-80-7-30-PTX   | ZIV6-35-80-7-40-PTX   | ZIV6-35-80-7-60-PTX   | ZIV6-35-80-7-80-PTX   |
| Diam.8,0 mm                | ZIV6-35-80-8-20-PTX         | ZIV6-35-80-8-30-PTX   | ZIV6-35-80-8-40-PTX   | ZIV6-35-80-8-60-PTX   | ZIV6-35-80-8-80-PTX   |
| Diam.9,0 mm                | ZIV6-35-80-9-20-PTX         | ZIV6-35-80-9-30-PTX   | ZIV6-35-80-9-40-PTX   | ZIV6-35-80-9-60-PTX   | ZIV6-35-80-9-80-PTX   |
| Diam 10,0 mm               | ZIV6-35-80-10-20-PTX        | ZIV6-35-80-10-30-PTX  | ZIV6-35-80-10-40-PTX  | ZIV6-35-80-10-60-PTX  | ZIV6-35-80-10-80-PTX  |
|                            | Cathéters de 80 cm de long  |                       |                       |                       |                       |
| Longueur de l'endoprothèse | 100 mm                      | 120 mm                |                       |                       |                       |
| Diam. 5,0 mm               | ZIV6-35-80-5-100-PTX        | ZIV6-35-80-5-120-PTX  |                       |                       |                       |
| Diam.6,0 mm                | ZIV6-35-80-6-100-PTX        | ZIV6-35-80-6-120-PTX  |                       |                       |                       |
| Diam.7,0 mm                | ZIV6-35-80-7-100-PTX        | ZIV6-35-80-7-120-PTX  |                       |                       |                       |
| Diam.8,0 mm                | ZIV6-35-80-8-100-PTX        | ZIV6-35-80-8-120-PTX  |                       |                       |                       |
| Diam.9,0 mm                | ZIV6-35-80-9-100-PTX        | ZIV6-35-80-9-120-PTX  |                       |                       |                       |
| Diam 10,0 mm               | ZIV6-35-80-10-100-PTX       | ZIV6-35-80-10120-PTX  |                       |                       |                       |
|                            | Cathéters de 125 cm de long |                       |                       |                       |                       |
| Longueur de l'endoprothèse | 20 mm                       | 30 mm                 | 40 mm                 | 60 mm                 | 80 mm                 |
| Diam. 5,0 mm               | ZIV6-35-125-5-20-PTX        | ZIV6-35-125-5-30-PTX  | ZIV6-35-125-5-40-PTX  | ZIV6-35-125-5-60-PTX  | ZIV6-35-125-5-80-PTX  |
| Diam.6,0 mm                | ZIV6-35-125-6-20-PTX        | ZIV6-35-125-6-30-PTX  | ZIV6-35-125-6-40-PTX  | ZIV6-35-125-6-60-PTX  | ZIV6-35-125-6-80-PTX  |
| Diam.7,0 mm                | ZIV6-35-125-7-20-PTX        | ZIV6-35-125-7-30-PTX  | ZIV6-35-125-7-40-PTX  | ZIV6-35-125-7-60-PTX  | ZIV6-35-125-7-80-PTX  |
| Diam.8,0 mm                | ZIV6-35-125-8-20-PTX        | ZIV6-35-125-8-30-PTX  | ZIV6-35-125-8-40-PTX  | ZIV6-35-125-8-60-PTX  | ZIV6-35-125-8-80-PTX  |
| Diam.9,0 mm                | ZIV6-35-125-9-20-PTX        | ZIV6-35-125-9-30-PTX  | ZIV6-35-125-9-40-PTX  | ZIV6-35-125-9-60-PTX  | ZIV6-35-125-9-80-PTX  |
| Diam 10,0 mm               | ZIV6-35-125-10-20-PTX       | ZIV6-35-125-10-30-PTX | ZIV6-35-125-10-40-PTX | ZIV6-35-125-10-60-PTX | ZIV6-35-125-10-80-PTX |

|                            | Cathéters de 125 cm de long |                        |  |  |  |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------|--|--|--|
| Longueur de l'endoprothèse | 100 mm                      | 120 mm                 |  |  |  |
| Diam. 5,0 mm               | ZIV6-35-125-5-100-PTX       | ZIV6-35-125-5-120-PTX  |  |  |  |
| Diam.6,0 mm                | ZIV6-35-125-6-100-PTX       | ZIV6-35-125-6-120-PTX  |  |  |  |
| Diam.7,0 mm                | ZIV6-35-125-7-100-PTX       | ZIV6-35-125-7-120-PTX  |  |  |  |
| Diam.8,0 mm                | ZIV6-35-125-8-100-PTX       | ZIV6-35-125-8-120-PTX  |  |  |  |
| Diam.9,0 mm                | ZIV6-35-125-9-100-PTX       | ZIV6-35-125-9-120-PTX  |  |  |  |
| Diam 10,0 mm               | ZIV6-35-125-10-100-PTX      | ZIV6-35-125-10-120-PTX |  |  |  |

#### ▪ **Conditionnement**

Conditionnement unitaire et stérile

#### ▪ **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement d'une maladie vasculaire symptomatique des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm.

Afin d'éviter d'impliquer l'artère fémorale commune, l'extrémité proximale de l'endoprothèse doit être placée à au moins 1 cm en dessous de l'origine de l'artère fémorale superficielle. Afin d'éviter d'impliquer l'artère poplitée au-dessous du genou, l'extrémité distale de l'endoprothèse doit être placée au-dessus du plan des épicondyles fémoraux.

### Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription pour l'endoprothèse ZILVER PTX.

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

#### **1 Marquage CE**

Classe III, Lloyd's Register Quality Assurance Limited (n°0088), Royaume Uni.

#### **2 Description**

ZILVER PTX est une endoprothèse auto-expansible en nitinol, imprégnée de paclitaxel. Elle se compose d'un tube flexible à fentes. L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 7,0 Fr ou 6,0 Fr. Quatre marqueurs radio-opaques en or sont positionnés à chaque extrémité de l'endoprothèse.

Cette endoprothèse est compatible à l'IRM sous certaines conditions.

#### **3 Fonctions assurées**

ZILVER PTX exerce une poussée radiale contre la surface luminale du vaisseau (effet de tuteur sur la paroi du vaisseau), restaurant la perméabilité.

L'endoprothèse ZILVER PTX, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

- **Acte ou prestation associée**

| Code CCAM      | Libellé de l'acte associé                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EEAF004</b> | Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                          |
| <b>EEAF002</b> | Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée |
| <b>EEAF006</b> | Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                  |
| <b>EEPF001</b> | Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                                    |

## Service Attendu

### 1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

- Etudes cliniques

Deux études spécifiques de l'endoprothèse ZILVER PTX ont été soumises.

- Une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique chez les patients ayant une lésion ( $\leq 14$  cm) *de novo* ou une resténose des artères fémoropoplitées au-dessus du genou avec un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm. La durée de suivi prévue était de 5 ans.

L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité et la performance de ZILVER PTX à l'angioplastie par ballonnet (ATP).

- le critère de jugement principal de tolérance était la survie sans événement (décès, revascularisation des lésions cibles, ischémie des membres nécessitant une intervention chirurgicale ou la réparation chirurgicale) à 12 mois.
- le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois. La perméabilité primaire était définie comme le pourcentage de lésions traitées ayant une perméabilité ininterrompue sans intervention (c'est à dire diamètre de la sténose  $< 50\%$ ).

479 patients ont été inclus.

- Une étude prospective, non comparative, multicentrique chez des patients ayant une sténose (resténose ou *de novo*) ou occlusion d'origine athéroscléreuse des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou (diamètre du vaisseau compris entre 4 et 9 mm).

Ces deux études ne sont pas publiées, seuls les rapports d'étude ont été fournis. La HAS s'est engagée à la confidentialité des données qui lui ont été transmises.

Au vu de l'analyse des données disponibles et de l'avis des experts, la Commission est favorable à l'utilisation de l'endoprothèse périphérique à libération de paclitaxel ZILVER PTX.

Néanmoins, la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires à moyen et long terme, notamment des données comparatives par rapports aux stents nus habituellement utilisés dans ces lésions complexes.

- Matéiovigilance

Aucune donnée de matéiovigilance n'a été rapportée par le fabricant.

**La Commission estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, de l'endoprothèse ZILVER PTX à libération de principe actif est favorable à leur utilisation dans**

**le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur  $\leq 14$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.**

**Seule l'étude prospective, non comparative a inclus des patients ayant une resténose intra-stent. De plus les résultats relatifs à ce sous-groupe de patients ne sont pas décrits dans le rapport d'étude, la Commission souhaite disposer de données complémentaires afin de pouvoir évaluer cette indication.**

**Les analyses en sous-groupes n'étant pas disponibles dans les rapports d'études fournis, la Commission n'a pas pu évaluer l'efficacité de ZILVER PTX dans ces sous groupes de patients.**

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique<sup>1, 2, 3, 4</sup>

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectif :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémie...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde),

- l'obtention d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.

La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter. Le choix entre le mode de traitement (chirurgie ou traitement endovasculaire) doit se faire après concertation multidisciplinaire, après évaluation du rapport bénéfice/risque, en fonction des lésions et de la faisabilité de la technique.

- stade clinique

La revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) des lésions fémoro-poplitées du membre inférieur n'est effectuée que chez un patient au stade d'ischémie aiguë ou d'ischémie permanente chronique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine). A ces stades, les objectifs sont d'effectuer le sauvetage du membre, limiter les mutilations, favoriser la cicatrisation et le contrôle de la douleur. Il faut impérativement revasculariser le membre.

La revascularisation n'est envisagée que dans de très rares cas au stade de claudication intermittente après échec d'un traitement médical bien conduit.

- type de lésion

La morphologie des lésions athéromateuses conditionne la qualité du résultat des angioplasties, les lésions courtes, centrées et uniques donnant les meilleurs résultats. On aura donc plus facilement recours à la chirurgie classique en cas de lésions longues et multiples. La pose d'endoprothèse après angioplastie n'est justifiée qu'en cas de résultat non satisfaisant (gradient de pression résiduelle ou dissection) de resténose ou de principe en première intention pour les recanalisations<sup>4, 7</sup>.

-topographie

A l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. La controverse persiste quand à l'utilisation de la veine ou d'une

<sup>1</sup> Prendre en charge l'artériopathie oblitérante athéromateuse des membres inférieurs, HAS, avril 2006, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

<sup>2</sup> Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.

<sup>3</sup> Guide – affection de longue durée, HAS, mars 2007

<sup>4</sup> ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric and abdominal aortic), JACC 2006

prothèse dans les pontages sus-articulaires alors que le matériel veineux est préféré si le pontage doit être infra-articulaire. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes, avec des résultats qui restent moyen.

Les traitements de revascularisation sont :

- Le traitement chirurgical est un pontage distal nécessitant de disposer d'un capital veineux.

- Le traitement endovasculaire est un geste peu invasif nécessitant un abord vasculaire. La technique de référence est l'angioplastie transluminale par ballonnet. Il est habituel, dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse pour AOMI, de mettre en route un traitement associant aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel pendant les premières semaines (prescription hors AMM). Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardio-vasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (soit aspirine, soit clopidogrel) est poursuivi au long cours<sup>4</sup>.

***Au vu des données fournies, la Commission estime que l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ZILVER PTX doit être limité au traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur  $\leq 14$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.***

## **2. Intérêt de santé publique attendu**

### **2.1 Gravité de la pathologie**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an<sup>8</sup>.

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

**L'AOMI est une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.**

### **2.2 Epidémiologie de la pathologie<sup>5</sup>**

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10% dans la population et augmente entre 15 et 20% chez les patients de plus de 70 ans.

La prévalence de l'AOMI au stade claudication intermittente est de 3% chez les patients âgés entre 40 et 60 ans et de 6% chez les patients âgés de plus de 60 ans.

D'après la conférence de consensus TASC II, 15% des hommes et 5 % des femmes ayant une sténose de plus de 50 % d'une artère de la jambe seraient asymptomatique. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

### **2.3 Impact**

ZILVER PTX répond à un besoin thérapeutique couvert.

ZILVER PTX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'AOMI.

***En conclusion, au vu des données fournies la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ZILVER PTX est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur  $\leq 14$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.***

### **Éléments conditionnant le Service Attendu**

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multi-disciplinaire.

65 à 97% des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.

### **Amélioration du Service Attendu**

***Considérant que l'endoprothèses ZILVER nue n'est pas indiquée pour traiter les lésions des patients inclus dans les études la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport aux stents nus pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur  $\leq 14$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.***

### **Conditions de renouvellement et durée d'inscription**

#### **Conditions de renouvellement :**

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX à la transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude aura pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie.

Les analyses éventuellement réalisées en sous groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.

L'industriel est responsable de l'étude, il devra s'assurer de la mise en place d'un comité scientifique, de l'élaboration du protocole de l'étude demandée et de la mise en place de l'étude.

Cette étude devra être mise en place au plus tard un an après publication du présent avis de la CNEDiMTS.

Une communication annuelle des résultats de cette étude devra être faite auprès de la CNEDiMTS.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.

**Durée d'inscription proposée :**

5 ans

## Population cible

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante au stade ischémie permanente imputable à des lésions (de longueur  $\leq 14$  cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant l'indication demandée.

L'analyse des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)<sup>5</sup> par actes classants pour les années 2008 et 2009 est la suivante :

Tableau 6 : Nombre d'actes médicaux de pose d'une endoprothèse périphérique réalisés en 2008 et 2009

| Code CCAM      | Libellé de l'acte associé                                                                                                                                                                                                     | Nombre (Privé + Public) 2008 | Nombre (Privé + Public) 2009 |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>EEAF004</b> | Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                          | 8 124                        | 8 820                        |
| <b>EEAF002</b> | Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée | 1 431                        | 1 706                        |
| <b>EEAF006</b> | Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                  | 6 666                        | 8 154                        |
| <b>EEPF001</b> | Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                                                                                                    | 1 850                        | 2 101                        |
| <b>Total</b>   |                                                                                                                                                                                                                               | 18 071                       | 20 781                       |

Source : ATIH 2010

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs poses d'endoprothèses peuvent être faites pour un patient.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu un stent périphérique pour le traitement d'une artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées, une analyse des données brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2008. Les données se rapportent à l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO). Pour chaque séjour, les informations recueillies sont anonymisées et de type administratives et médicales car elles contiennent l'ensemble des prestations de séjour et de soins délivrés aux patients.

Pour cette analyse, les séjours sélectionnés étaient ceux au cours desquels :

- la réalisation d'au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique a été effectué (codage CCAM EEAF002, EEAF004, EEAF006, EEPF001 cf tableau 6).
- un diagnostic principal ou associé d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été posé selon des codes CIM 10 décrivant au mieux la pathologie (code CIM10 I702 I708, I731, I738, I739, I771 cf. tableau 7).

<sup>5</sup> [www.atih-sante.fr](http://www.atih-sante.fr)

Tableau 7 : Codes CIM 10 utilisés pour décrire l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

| Code CIM 10 | Libellé du code associé                             |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| I702        | Athérosclérose des artères distales                 |
| I708        | Athérosclérose d'autres artères                     |
| I731        | Thrombo-angéite oblitérante (buerger)               |
| I738        | Autres maladies vasculaires périphériques précisées |
| I739        | Maladie vasculaire périphérique sans                |
| I771        | Sténose d'une artère                                |

Source OMS 2010

Un patient pouvant avoir plusieurs séjours au cours d'une même année, le nombre de patients concernés par ces séjours a été ensuite calculé.

Au total, en 2008, 8 618 patients ont reçu une endoprothèse périphérique dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs selon les données du PMSI.

Néanmoins, ces données ne permettent pas de connaître le nombre de patients traités par la pose d'une endoprothèse intéressant l'artère fémoro-poplitée.

**La population cible de ZILVER PTX peut donc être estimée au maximum à 8 000 patients.**

## ANNEXE : CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE ET DE RUTHERFORD

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades<sup>6</sup> :

**Stade I** : L'AOMI est asymptomatique et est mise en évidence par l'abolition des pouls distaux ;

**Stade II (claudication intermittente)** : L'ischémie artérielle est responsable d'une claudication intermittente d'effort variable dans ses formes cliniques. Deux stades sont définis en fonction de la distance parcourue avant l'apparition de la douleur :

- IIA : distance de marche >150m
- IIB : distance de marche < 150m ;

**Stade III (douleur de décubitus)** : Il est caractérisé par des douleurs de décubitus. Ces douleurs peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une période plus ou moins longue de claudication.

**Stade IV (trouble trophique)** : L'AOMI se traduit par l'apparition de troubles trophiques distaux avec présence possible d'ulcérations et/ou de nécroses tissulaires.

La **classification de Rutherford** retient 7 catégories (de 0 à 6) pour la maladie artérielle périphérique. Le Tableau ci-dessous présente un récapitulatif de ces stades et établit une correspondance par rapport à la classification de Leriche et Fontaine.

### Classification de Rutherford et correspondance avec la classification de Leriche et Fontaine. Issu de Norgren al.

| Fontaine |                             | Rutherford |           |                             |
|----------|-----------------------------|------------|-----------|-----------------------------|
| Stade    | Manifestation clinique      | Grade      | Catégorie | Manifestation Clinique      |
| I        | Asymptomatique              | 0          | 0         | Asymptomatique              |
| Ila      | Claudication légère         | I          | 1         | Claudication légère         |
| Ilb      | Claudication modérée-sévère | I          | 2         | Claudication modérée        |
|          |                             | I          | 3         | Claudication sévère         |
| III      | Douleur de décubitus        | II         | 4         | Douleur de décubitus        |
| IV       | Ulcération ou gangrène      | III        | 5         | Atteinte tissulaire mineure |
|          |                             | III        | 6         | Ulcération ou gangrène      |

<sup>6</sup> Mounier-Vehier C, Duquenoy S, Gras M, Lahousse M, Willoteaux S. Diagnostic et évaluation non invasive d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Rev Prat. 2005;55(11):1173-6, 1179-80, 1183-7.

□ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoal M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.