



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	ZENITH DISSECTION , endoprothèse aortique thoracique
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	William Cook Europe
Demandeur :	COOK France
Indications revendiquées :	Traitement endovasculaire de patients ayant une dissection aortique de type B compliquée (c'est-à-dire relevant d'un traitement chirurgical ou endovasculaire) en aval de l'artère sous-clavière gauche. Le dispositif est destiné à fournir un support à des segments décollés de l'aorte, lorsque la morphologie vasculaire convient à un traitement endovasculaire.
Données disponibles :	<u>Données non spécifiques</u> – Rapport d'évaluation technologique et recommandations publiés par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) en 2005 – Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en 2006 <u>Données spécifiques à ZENITH DISSECTION</u> Les données suivantes ont été fournies par le demandeur : - une série de cas monocentrique incluant 11 patients (non consécutifs) ayant une dissection aortique chronique et subaigüe de type B avec une durée suivi médiane de 11,7 [2 – 30] mois. Cette étude n'est pas retenue par la Commission compte tenu de ses limites méthodologiques, faible nombre de patients inclus de manière non consécutive et de la durée de suivie (à court terme). De plus, les dissections traitées de type B chronique ne sont pas en adéquation avec les indications revendiquées. - l'étude STABLE (Study of Thoracic Aortic Type B Dissection Using Endoluminal Repair) multicentrique (10 centres) prospective, non randomisée ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ZENITH DISSECTION chez des patients ayant une dissection de l'aorte thoracique descendante (dissection de type B) distale de l'artère sous-clavière gauche et ayant une anatomie permettant la chirurgie ouverte est disponible Le critère de jugement principal était le taux de mortalité à 30 jours. 40 patients ont été inclus. Les données sont disponibles pour 35 patients suivis à 30 jours, 34 patients suivis à 12 mois. Le taux de mortalité à 30 jours était de 2/40 (1 décès 11 jours après la procédure jugé comme en lien avec la procédure et la technique utilisée, 1 décès 29 jours après la procédure, d'origine inconnue). Deux patients sont décédés entre 31 jours et 1 an. - Matéiovigilance Durant la période 2006-2011, 368 endoprothèses vasculaires ZENITH DISSECTION ont été commercialisées à travers le monde sans donner lieu à aucun signalement de matéiovigilance.

Insuffisant en raison de :

Les données disponibles spécifiques à l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH DISSECTION ne permettent pas d'établir l'intérêt de cette endoprothèse dans les indications revendiquées.

Service Attendu (SA) :

L'endoprothèse ZENITH DISSECTION répond à un besoin déjà couvert.

L'intérêt de santé publique de cette endoprothèse aortique thoracique dans les indications revendiquées ne peut être établi au vu des données fournies.

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

Référence	Diamètre d'endoprothèse	Taille de la gaine d'introduction	Longueur minimum de l'endoprothèse (pour un diamètre du vaisseau de 46 mm)	Longueur maximum de l'endoprothèse (pour un diamètre du vaisseau de 24 mm)	Longueur de la gaine d'introduction
GZSD-46-82	46 mm	16 Fr.	82 mm	105 mm	90 cm
GZSD-46-123	46 mm	16 Fr.	123 mm	155 mm	90 cm
GZSD-46-164	46 mm	16 Fr.	164 mm	210 mm	90 cm
GZSD- 36-82-2	36 mm	16 Fr	82 mm	92 mm	90 cm
GZSD-36-123-2	36 mm	16 Fr	123 mm	146 mm	90 cm
GZSD-36-164-2	36 mm	16 Fr	164 mm	200 mm	90 cm
GZSD-46-82-2	46 mm	16 Fr	82 mm	90 mm	90 cm
GZSD-46-123-2	46 mm	16 Fr	123 mm	145 mm	90 cm
GZSD-46-164-2	46 mm	16 Fr	164 mm	198 mm	90 cm

Les références GZSD - / - 2 sont une évolution des références GZSD. Les principales différences sont : une modification des sutures entre les segments des stents Z permettant de réduire la possibilité d'un mauvais alignement entre les segments et l'ajout d'un diamètre d'endoprothèse de 36 mm.

■ Conditionnement : unitaire et stérile

■ Applications

La demande d'inscription concerne le traitement endovasculaire de patients ayant une dissection aortique de type B compliquée (c'est-à-dire relevant d'un traitement chirurgical ou endovasculaire) en aval de l'artère sous-clavière gauche. Le dispositif est destiné à fournir un support à des segments décollés de l'aorte, lorsque la morphologie vasculaire convient à un traitement endovasculaire, y compris :

- Un accès iliaque/fémoral adéquat compatible avec les systèmes de largage nécessaires ;
- Rayon de courbure supérieur à 55 mm sur toute la longueur de l'aorte destinée à être traitée par l'endoprothèse vasculaire ZENITH DISSECTION
- Angulation localisée de moins de 35 degrés et
- Diamètre au site d'implantation prévu (mesuré d'une paroi externe à l'autre) de 38 mm maximum (vrai chenal) et de 24 mm minimum (diamètre aortique total) pour les références GZSD. Les références GZSD-/2 de 46 mm de diamètre sont recommandées en combinaison avec des endoprothèses de 36 à 42 mm de diamètre.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH DISSECTION.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le LRQA (Lloyd's Register Quality Insurance Limited (n° 0088)), Royaume Uni

■ Description

L'endoprothèse ZENITH DISSECTION est un dispositif cylindrique monocorps, composé de segments de stents Cook-Z en acier inoxydable auto-expansibles, cousus ensemble avec du fil de suture en polyester.

Cette endoprothèse n'est pas couverte afin d'éviter l'obstruction d'artères dominantes intercostales de la moelle épinière et de permettre le déploiement des endoprothèses au travers des points de départs des vaisseaux ramifiés.

Le système d'introduction utilisé est le système H&L-B One-Shot, livré préchargé dans une gaine d'introduction 16 Fr.

L'endoprothèse vasculaire ZENITH DISSECTION est destinée à être utilisée en tant que composant distal d'une endoprothèse ZENITH TX2 ProForm – composant proximal dégressif ou composant proximal conique afin de fournir un support à des segments décollés de la dissection aortique en aval de l'artère sous-clavière gauche.

■ Fonctions assurées

Les endoprothèses aortiques thoraciques sont destinées à la réfection endovasculaire de l'aorte thoracique descendante.

L'implantation de l'endoprothèse permet de rétablir la circulation sanguine à travers le chenal de l'endoprothèse et d'exclure le faux chenal créé par la dissection.

■ Acte ou prestation associée

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux, les actes associés à la pose d'une endoprothèse aortique thoracique sont référencés sous le chapitre 04.03 Actes thérapeutiques sur les artères ; 04.03.01 : Aorte thoracique ; 04.03.01.02: dilatation intraluminale et pose de prothèse de l'aorte thoracique.

DGLF003	Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée
	Dilatation intraluminale de l'aorte thoracique avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DGAF007	Notes : À l'exclusion de : dilatation intraluminale d'une coarctation de l'aorte thoracique avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (DGAF004) Indication : sténose de l'aorte thoracique et sténose postopératoire Environnement : spécifique

ZENITH DISSECTION est une endoprothèse non couverte, utilisée dans les dissections de l'aorte thoracique. A ce titre les actes respectifs DGLF003 et DGAF007 ci-dessus ne sont pas totalement adaptés.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Etudes non spécifiques du dispositif

Deux revues évaluant les endoprothèses aortiques thoraciques dans le traitement des pathologies de l'aorte thoracique, réalisées par des agences d'évaluation, sont disponibles :

- le rapport du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) - 2005
- le rapport de la HAS (Haute Autorité de Santé) – 2006
- Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée avec un suivi à long terme.

Données spécifiques de ZENITH DISSECTION

Deux études ont été fournies dans le dossier :

- une série de cas monocentrique¹ incluant 11 patients (non consécutifs) ayant une dissection aortique chronique et subaiguë de type B avec une durée de suivi médiane de 11,7 [2 – 30] mois. Cette étude comporte des limites méthodologiques, notamment en raison du faible nombre de patients inclus de manière non consécutive et de la durée de suivie à court terme. De plus, les dissections traitées de type B chronique ne sont pas en adéquation avec les indications faisant l'objet de la demande. Compte tenu de ces éléments, cette étude n'est pas retenue par la Commission.

- L'étude STABLE² (Study of Thoracic Aortic Type B Dissection Using Endoluminal Repair) multicentrique (10 centres) prospective, non randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ZENITH DISSECTION chez des patients ayant une dissection de l'aorte thoracique descendante (dissection de type B) distale de l'artère sous-clavière gauche et ayant une anatomie permettant la chirurgie ouverte.

Le critère de jugement principal était le taux de mortalité à 30 jours. Compte tenu du taux important de mortalité associé à cette pathologie ce critère est pertinent afin de juger de l'intérêt de cette technique.

Pour être inclus les patients devaient être âgés de plus de 18 ans ayant une dissection de l'aorte thoracique, éligibles à la chirurgie (ou non répondeur au traitement médical) compte tenu d'au moins un des éléments suivants :

- lésion/obstruction d'une collatérale
- épanchement péri aortique/hématome
- hypertension artérielle résistante
- douleur/symptômes persistants
- augmentation diamètre de l'aorte ≥ 5 mm dans les 3 mois (ou diamètre de l'aorte ≥ 40 mm)

La période d'inclusion était comprise entre décembre 2007 et août 2009. 40 patients ont été inclus. Les données décrites dans le dossier sont une analyse intermédiaire au 7 janvier 2011.

Les données cliniques sont disponibles pour 35/38 patients suivis à 30 jours, 34/36 patients suivis à 12 mois.

L'endoprothèse ZENITH DISSECTION était utilisée en association avec le composant proximal de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH TX2. Au total 55 endoprothèses

¹ Melissano G. et al. Evaluation of a new disease-specific endovascular device for type B aortic dissection. J. Thorac. Cardiovasc. Surg 2008 ; 136 : 1012-8.

² Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, Chiesa R, Teebken O, Lee A, Mossop P, Bharadwaj P. Prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. J Vasc Surg. 2012 Mar;55(3):629-640.e2.

ZENITH DISSECTION étaient utilisées. Une seule endoprothèse ZENITH DISSECTION était utilisée chez 25 patients, 2 chez 12 patients et 3 chez 2 patients.

Tableau 1 : ombinaisons utilisées ZENITH TX2/ZENITH DISSECTION utilisées :

ZENITH TX2	ZENITH DISSECTION	Nombre de patients
1	0	1
1	1	17
1	2	11
1	3	2
2	1	6
2	2	1
3	1	2

Le risque était estimé par les systèmes de score ASA³ (*American Society of Anesthesiologists*) et SVS/ISCVS⁴ (*Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery*). Le score médian était ASA III (évalué chez 38 patients) (ASA III patient ayant une atteinte sévère d'une fonction vitale qui entraîne une menace vitale permanente, limitant l'activité sans être invalidante). Le score SVS/ISCVS était de 0⁴.

Le délai moyen entre la survenue des symptômes et le traitement était de 20 jours (0 – 78 jours). La dissection était aigüe (apparition des symptômes ≤ 14 jours) chez 24 patients, subaigüe (apparition des symptômes entre 15 et 30 jours) chez 6 patients et chronique (> 30 jours) chez 10 patients.

Le taux de mortalité à 30 jours était de 2/40 (1 décès 11 jours après la procédure jugé comme en lien avec la procédure et la technique utilisée, 1 décès 29 jours après la procédure, d'origine inconnue).

Deux patients sont décédés entre 31 jours et 1 an. Un décès avait été jugé en lien avec la procédure.

Les événements neurologiques rapportés étaient 3 accidents vasculaires cérébraux (AVC) (dont 1 décédé dans les 30 jours, 1 patient avait une paraplégie et a nécessité un placement dans un établissement de soins, 1 patient avait un déficit à 12 mois), 1 AIT, 1 paraparésie et 1 paraplégie.

Les principaux événements indésirables rapportés sont décrits dans le tableau en annexe 2.

5 patients (6 procédures) ont nécessité une réintervention.

Chez 3 patients la séparation des composants du dispositif ou la migration du dispositif ont nécessité une réintervention.

Une endofuite de type I proximale a été rapportée, 5 patients ont eu une endofuite de type II à 30 jours, l'ensemble de ces endofuites ont disparu à 1 an. Aucune endofuite de type III n'a été rapportée. Ces endofuites concernent le dispositif ZENITH TX2.

A 12 mois, 10 patients avaient une thrombose complète du faux chenal, parmi les 32 patients ayant un suivi angiographique.

Cette étude comporte des limites :

- le calcul du nombre de sujets nécessaires était fondé sur l'hypothèse d'un taux de mortalité à 30 jours des patients traités avec ZENITH DISSECTION inférieur à 29,3% (taux de mortalité à

³ Mesure du risque associé à l'acte d'anesthésie en fonction de l'importance préopératoire des grandes fonctions vitales (score ASA I patient en bonne santé à score ASA V patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 h sans opération)

⁴ Classification permettant d'estimer un score de risque dans 8 domaines : diabète, tabac, hypertension, hyperlipidémie, pathologie carotidienne, pathologie cardiaque, pathologie rénale, pathologie pulmonaire. Chaque facteur est noté de 0 (pas de facteur de risque) à 3 (facteur de risque élevé). Le score total est compris entre 0 et 24, où les chiffres les plus élevés indiquent la plus forte présence de facteur de risque.

30 jours des patients ayant une dissection aigüe et traités par chirurgie⁵) avec les critères suivants : puissance 80%, risque $\alpha = 5\%$. Le nombre de sujets nécessaires avait été estimé à 34 patients, 40 patients avaient été recrutés afin de prendre en compte les perdus de vue. Or seuls 24 patients (60%) inclus dans cette étude ont eu une dissection aigüe.
- du nombre de patients suivis à 1 an (34 patients).

Matérovigilance

Selon les données du fabricant durant la période 2006-2011, 368 endoprothèses vasculaires ZENITH DISSECTION ont été commercialisées à travers le monde sans donner lieu à un signalement de matériovigilance.

Les données disponibles de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH DISSECTION ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique de l'endoprothèse ZENITH DISSECTION dans l'indication revendiquée.

La Commission constate l'absence de données robustes à long terme et note la faible qualité méthodologique des études fournies (série de cas, monocentrique).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements conventionnels sont le traitement médical d'une part, et le traitement chirurgical d'autre part. Le premier repose essentiellement sur le contrôle de l'hypertension artérielle. Le traitement chirurgical nécessite une intervention lourde avec mise en place d'une circulation extracorporelle. Seuls les patients ayant un risque opératoire acceptable, peuvent en bénéficier.

Dans les dissections de l'aorte thoracique, le traitement de référence n'est pas le même suivant qu'il s'agit d'une dissection de type A (origine aorte ascendante) ou de type B (origine aorte descendante).

Les dissections de type A relèvent d'un traitement chirurgical en urgence.

Pour les dissections de type B non compliquées, le traitement médical hypotenseur est le traitement de référence. La chirurgie est indiquée en cas de complications.

Les contre-indications au traitement chirurgical sont essentiellement liées à l'âge du patient et à ses antécédents cardiorespiratoires. Une hémiplégie lourde ou un infarctus mésentérique de plus de 6 heures constituent aussi des contre-indications chirurgicales³.

A la phase aigüe, la mortalité du traitement chirurgical est comprise entre 20 et 35 % et les complications médullaires entre 10 et 20 %.

Les indications potentielles des endoprothèses aortiques thoraciques sur les dissections de l'aorte thoracique restent dans tous les cas les indications du traitement chirurgical.

Le traitement endovasculaire des dissections de l'aorte thoracique descendante est une alternative au traitement chirurgical.

⁵ Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I357-64

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les dissections sont une des deux principales pathologies qui peuvent affecter l'aorte thoracique (AT). Ces 2 processus dégénératifs ont des étiologies multiples dont l'issue sans traitement est très souvent fatale.

La dissection est la conséquence d'une rupture de l'intima entraînant une infiltration de la média par du sang extraluminal dans la paroi aortique. Le sang pénétrant dans la média provoque un clivage au sein de la média et constitue ainsi un faux chenal. Elle représente une urgence médico-chirurgicale dont la mortalité et la morbidité sont élevées. Sans traitement, le taux de mortalité des patients à la phase aiguë des dissections de type B est de 33% à 24 heures, 50% à 48 h et 75% à 2 semaines⁶.

Les dissections de l'aorte thoracique descendante sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence annuelle moyenne des dissections aortiques est de 0,5 à 2,95/100 000 personnes⁷. L'incidence annuelle n'est pas précisément connue, mais serait estimée à environ 10/100000 personnes. La mortalité annuelle varie de 3,25 à 3,6 / 100 000 personnes.

Les dissections se situant sur l'aorte ascendante sont les plus fréquentes (60%). 25% se situent au niveau de l'aorte descendante.

2.3 Impact

Le traitement endovasculaire de la pathologie de l'aorte thoracique, incluant les anévrismes, dissections et ruptures de l'isthme semble apporter un bénéfice important en termes de mortalité opératoire et de morbidité sévère (paraplégie : taux moyen de 2,1 % avec les endoprothèses aortiques thoraciques versus 5 % avec la chirurgie).

Chez les patients ayant une contre-indication à la chirurgie, les endoprothèses aortiques thoraciques représentent la seule alternative à ce traitement.

Plusieurs endoprothèses aortiques thoraciques sont déjà mises à disposition des professionnels de santé. ZENITH DISSECTION répond à un besoin déjà couvert.

Les endoprothèses aortiques thoraciques ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des dissections de l'aorte thoracique.

Cependant, au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH DISSECTION dans les indications revendiquées, ne peut être établi.

Compte tenu des données fournies, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH DISSECTION 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 les indications revendiquées.

⁶ Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, Isselbacher et al. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. International Registry of Acute Aortic Dissection. Circulation. 2006 Nov 21;114(21):2226-31. Epub 2006 Nov 13.

⁷ Erbel R, Boileau C, Dirsch O, Erber B, et al. European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task force on Aortic dissection. Eur Heart J 2001; 22:1642-81.

ANNEXE : Evènements indésirables rapportés dans l'étude STABLE

Evènements indésirables	0-30 jours (n=40)	31-365 jours (n=38)
Cardiovasculaire		
Arythmie	3	1
Hypertension artérielle réfractaire	4	1
Pulmonaire		
Evénement pulmonaire nécessitant trachéostomie ou intubation	5	1
Respiration artificielle > 24 heures	5	0
Ré-intubation	1	2
Effusion pleurale nécessitant traitement	4	0
Œdème pulmonaire	2	0
Pneumonie nécessitant antibiotiques	4	1
Oxygénothérapie à la sortie de l'hôpital	0	1
Rénal		
Insuffisance rénale nécessitant une dialyse	5	1
Augmentation créatinine sérique >30% avec valeur persistante >176,8µmol/L	2	0
Gastrointestinal		
Hémorragie gastrointestinale nécessitant un traitement	1	0
Infection gastrointestinale nécessitant un traitement	1	0
Occlusion intestinale paralytique > 4 jours	2	0
Neurologique		
AVC	3	0
AIT	1	0
Paraplégie	1	0
Paraparésie	1	0
Vasculaire		
Transfusion sanguine postopératoire	11	0
Dissection rétrograde	2	1
Pseudo anévrisme nécessitant réparation chirurgicale	1	0
Hématome nécessitant produits sanguins	1	0
Thrombose veineuse profonde	1	0
Fuite/rupture d'anévrisme	1	1
Plaie		
Infection de plaie nécessitant antibiothérapie	3	0
Ouverture de la plaie nécessitant débridement	1	0

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AIT : Accident Ischémique Transitoire