

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 novembre 2012

CONCLUSIONS**XENOSURE, patch vasculaire biologique**

Demandeur : LEMAITRE VASCULAR SAS (France)

Fabricant : NEOVASC INC. (Canada)

*Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)***Indications
revendiquées :**

Reconstruction et réparations cardiaques et vasculaires (notamment vaisseaux périphériques et des carotides) nécessitant la pose d'un patch prothétique.

**Service Attendu
(SA) :****Insuffisant.**

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt du patch vasculaire biologique XENOSURE dans les indications revendiquées.

**Données
analysées :**

Une méta-analyse de 2010 évaluant la sécurité et l'efficacité de différents types de patch au cours de l'endartériectomie carotidienne à partir de 13 études randomisées ou quasi-randomisées (données de 1980 à novembre 2008) impliquant 2 083 interventions. Seule une des études sélectionnées dans cette méta-analyse (Marien *et al.* 2002) a comparé la suture par patch Dacron à la suture par patch vasculaire biologique (péricarde bovin).

L'étude de Marien *et al.* prospective, randomisée, monocentrique comparant les résultats péri-opératoires (pertes sanguines à la ligne de suture, hématome du cou, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, mortalité) des patches d'angioplastie en péricarde bovin par rapport aux patches en Dacron après l'endartériectomie de l'artère carotidienne. Les résultats portent sur 92 patients (95 opérations, 44 dans le groupe Dacron et 51 dans le groupe péricarde bovin) avec un suivi à 1 an. Cette étude fait partie de la revue Cochrane de 2010 décrite ci-dessus.

Aucune donnée spécifique au patch vasculaire biologique XENOSURE n'est disponible.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1 MODELES ET REFERENCES

Patchs de surface $\leq 20 \text{ cm}^2$

Références	Largeur (cm)	Longueur (cm)	Epaisseur (mm)
0.8BV8	0,8	8	0,55 $\pm$ 0,10
1BV6	1	6	0,55 $\pm$ 0,10
2BV9	2	9	0,55 $\pm$ 0,10

Patchs de surface $> 20 \text{ cm}^2$

Références	Largeur (cm)	Longueur (cm)	Epaisseur (mm)
4BV6	4	6	0,58 $\pm$ 0,18
6BV8	6	8	0,58 $\pm$ 0,18

01.2 CONDITIONNEMENT

Patchs conditionnés stériles et apyrogènes individuellement dans un récipient plastique avec bande d'inviolabilité contenant une solution de conservation au glutaraldéhyde stérile.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : la reconstruction et les réparations cardiaques et vasculaires (notamment vaisseaux périphériques et des carotides) nécessitant la pose d'un patch prothétique.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Autres patchs vasculaires inscrits sur la LPPR

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif XENOSURE.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par le British Standards Institution (BSI, n°0086), Royaume-Uni.

03.2 DESCRIPTION

Patch biologique composé d'un lambeau de tissu péricardique bovin traité au glutaraldéhyde. Les patchs vasculaires doivent être fixés à l'aide de sutures chirurgicales, préférablement de type monofilament en polypropylène monté sur aiguilles à pointe ronde.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

L'utilisation d'un patch cardio-vasculaire (synthétique ou autologue) permet de refermer la paroi vasculaire en limitant sa mise sous tension lors des interventions de chirurgie cardio-vasculaire. Dès que le flux sanguin est rétabli, la surface intérieure du patch se couvre d'abord d'une fine couche de fibrine. Celle-ci sera remplacée progressivement par une néointima.

03.5 ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 28, 07-07-2012), les actes associés à la mise en place d'un patch cardio-vasculaire sont notamment référencés sous les chapitres « autres actes thérapeutiques sur les parois du cœur », « thromboendartériectomie de la bifurcation carotidienne » et « désobstruction d'artère du membre inférieur ».

DASA006	Fermeture d'une rupture du septum interventriculaire cardiaque, par thoracotomie avec CEC
EEFA001	Thromboendartériectomie de l'artère fémorale et/ou de ses branches, par abord direct
EEFA003	Thromboendartériectomie de l'artère poplitée, par abord direct
EBFA008	Thromboendartériectomie de la bifurcation carotidienne par retournement, par cervicotomie sans dérivation vasculaire
EBFA012	Thromboendartériectomie de la bifurcation carotidienne sans angioplastie d'élargissement, par cervicotomie sans dérivation vasculaire

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 DONNEES NON SPECIFIQUES

Les éléments suivants ont fait partie de l'argumentation fournie :

- **Deux publications sur l'endartériectomie carotidienne (EAC)**
- Une revue systématique des études contrôlées randomisées comparant la fermeture simple à la fermeture par patch, publiée en 2004.
Une méta-analyse Cochrane de 2009¹ reprenant les données de cette revue systématique de 2004 en les actualisant est disponible. Cette méta-analyse avait pour objet l'évaluation de l'innocuité et l'efficacité de l'angioplastie par patch carotidien synthétique ou autologue comparé à la suture simple au cours d'une endartériectomie carotidienne.
Une recherche a été effectuée dans les bases de données Cochrane Stroke group Trials Register (dernière recherche au 5 mai 2009), CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 1, 2009), MEDLINE (1966 à Novembre 2008), EMBASE (1980 à Novembre 2008), Index to Scientific and Technical Proceedings (1980 à novembre 2008).
Les études ont été sélectionnées selon le critère suivant : étude randomisée ou quasi-randomisée comparant l'angioplastie par patch carotidien synthétique ou autologue à la suture simple chez tous patients ayant une endartériectomie carotidienne.

Aucune des études sélectionnées dans cette méta-analyse ne porte sur la fermeture par patch vasculaire biologique, celle-ci n'est pas retenue par la Commission.

¹ Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD000160.

- Une méta-analyse Cochrane de 2010² évaluant la sécurité et l'efficacité de différents types de patch au cours de l'endartériectomie carotidienne.

Une recherche a été effectuée dans les bases de données Cochrane Stroke group Trials Register (dernière recherche au 3 août 2009), CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 3, 2009), MEDLINE (1966 à Novembre 2008), EMBASE (1980 à Novembre 2008), Index to Scientific and Technical Proceedings (1980 à novembre 2008). Les études ont été sélectionnées selon le critère suivant : étude randomisée ou quasi-randomisée comparant un type de patch carotidien à un autre dans le cadre d'une endartériectomie carotidienne.

Treize études impliquant 2083 interventions ont été retenues.

Sept études ont comparé la suture par patch autologue à la suture par patch PTFE et 6 études ont comparé la suture par patch Dacron à un autre type de matériel synthétique. Seule une étude (Marien *et al.* 2002) a comparé la suture par patch Dacron à la suture par patch vasculaire biologique (péricarde bovin).

Ces études montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans les résultats entre patch autologue et patch synthétique à l'exception des pseudoanévrismes qui sont moins souvent associés au patch synthétiques (OR 0,09, IC_{95%} 0,02 à 0,49). Les 13 études ne mettent pas en évidence de différence entre les types de patch.

Les auteurs soulignent toutefois que le nombre d'événements est trop petit pour permettre des conclusions fiables et que d'autres études sont nécessaires pour établir si des différences existent.

Seule 1 étude sur les 13 sélectionnées dans cette méta-analyse porte sur la fermeture par patch vasculaire biologique. La Commission considère que les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux patchs vasculaires biologiques.

- **Un référentiel sur la prise en charge de la sténose carotidienne :**

Il s'agit des recommandations de la société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS) sur le traitement des sténoses carotidiennes publiées en avril 2009³.

L'objectif de ces recommandations était de préciser les indications, les techniques chirurgicales de traitement des sténoses carotidiennes, ainsi que sur les stratégies de prise en charge thérapeutique des patients.

L'endartériectomie carotidienne avec patch autologue ou synthétique y est indiquée comme préférable à la suture simple. Cette évaluation s'est appuyée sur des études comparant des patchs synthétiques à des patchs autologues. Aucune recommandation n'est faite concernant le type de patch à utiliser préférentiellement.

- **Une publication portant sur l'endartériectomie du trépied fémoral**

L'étude de Cardon *et al.*⁴, rétrospective, monocentrique, portant sur 101 patients (110 tentatives d'endartériectomie) avait pour but de rapporter les résultats immédiats et à long terme des endartériectomies de l'artère fémorale commune et/ou du trépied fémoral, et d'analyser les facteurs prédictifs du succès de l'intervention.

Compte tenu de sa faible qualité méthodologique due notamment à son caractère monocentrique et rétrospectif, cette étude n'est pas retenue par la Commission.

- **Six publications spécifiques des patchs en péricarde bovin :**

1. L'étude de Marien *et al.* prospective, randomisée, monocentrique comparant les résultats péri-opératoires (pertes sanguines à la ligne de suture, hématome du cou, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, mortalité) des patchs d'angioplastie en péricarde bovin par rapport aux patchs en Dacron après l'endartériectomie de l'artère carotidienne. Les résultats portent sur 92 patients (95 opérations, 44 dans le groupe Dacron et 51 dans le groupe péricarde bovin) avec un suivi à 1 an.

² Rerkasem K, Rothwell PM. Patches of different types for carotid patch angioplasty. Cochrane Database Syst Rev. 2010 17;(3):CD000071.

³ Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J *et al.* ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:1-19.

⁴ Cardon A, Aillet S, Jarno P, Bensalah K, Le Du J, Idrissi A *et al.* Endartériectomie du trépied fémoral : résultats à long terme et analyse des facteurs d'échec. Ann Chir. 2001;126:777-82.

Aucune différence n'a été retrouvée sur les critères de jugement : d'hématome cervical, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Cette étude fait partie des études de la revue Cochrane de 2010 décrite ci-dessus. Elle comporte des limites notamment en raison de son caractère monocentrique, des conditions de réalisation de l'aveugle qui ne sont pas détaillées et de l'absence d'indication sur le calcul du nombre de sujets à inclure par rapport à l'hypothèse de départ.

2. L'étude de Grimsley *et al.*⁵ publiée en 2001, observationnelle, rétrospective, monocentrique examinant les résultats peropératoires et à moyen terme de l'angioplastie par patch vasculaire en péricarde bovin durant l'endartériectomie carotidienne chez 112 patients
3. L'étude de Biasi *et al.*⁶ publiée en 2002, rétrospective, monocentrique examinant les résultats de l'angioplastie par suture directe et de l'utilisation du patch vasculaire en péricarde bovin durant l'endartériectomie de l'artère carotidienne chez 517 patients.
4. L'étude Ladowski *et al.*⁷ publiée en 2011, rétrospective, monocentrique évaluant l'utilité du patch vasculaire en péricarde bovin en tant qu'option après une endartériectomie chez 775 patients.
5. L'étude Derksen *et al.*⁸ publiée en 2009, rétrospective, monocentrique déterminant la possible association entre les caractéristiques des patients, les paramètres chirurgicaux, le type de patch et l'occurrence de l'infection du site chirurgical chez 140 patients subissant une endartériectomie de l'artère fémorale commune.

Compte tenu de leur caractère rétrospectif et monocentrique, ces 4 études ne sont pas retenues par la Commission.

6. La revue de Xin Li *et al.*⁹ publiée en 2011 des utilisations cliniques des patches en péricarde bovin au cours des 20 dernières années dont l'objectif était de comprendre les mécanismes grâce auxquels le péricarde bovin cicatrise après l'angioplastie par patch vasculaire.

Cette publication n'est pas retenue par la Commission car il ne s'agit pas d'une revue systématique.

04.1.1.2 **DONNEES SPECIFIQUES**

Aucune donnée spécifique au patch XENOSURE n'est disponible.

04.1.1.3 **DONNEES MANQUANTES**

Les données cliniques sont insuffisantes pour établir l'intérêt du patch XENOSURE.

Des données de sécurité à long terme sur l'utilisation de patch biologique notamment dans les indications de chirurgie vasculaire sont souhaitables.

04.1.1.4 **EVENEMENTS INDESIRABLES**

Les résultats à long terme du patch vasculaire en péricarde bovin sont peu documentés, notamment la tenue du matériau sur le long terme.

Les complications liées au patch vasculaire biologique doivent faire l'objet d'études spécifiques.

⁵ Grimsley BR, Wells JK, Pearl GJ, Garrett WV, Shutze WP, Talkington CM, Gable DR, Smith BL, Thompson JE. Bovine pericardial patch angioplasty in carotid endarterectomy. *Am Surg.* 2001;67:890-5.

⁶ Biasi GM, Sternjakob S, Mingazzini PM, Ferrari SA. Nine-year experience of bovine pericardium patch angioplasty during carotid endarterectomy *J Vasc Surg.* 2002;36:271-7.

⁷ Ladowski JM, Ladowski JS. Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:646-50.

⁸ Ladowski JM, Ladowski JS. Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:646-50.

⁹ Li X, Guo Y, Ziegler KR, Model LS, Eghbalieh SD, Brenes RA, Kim ST, Shu C, Dardik A. Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:561-8.

Au total, les données fournies qui peuvent être retenues ne sont pas spécifiques au patch vasculaire biologique XENOSURE. Elles regroupent deux revues Cochrane dans l'endartériectomie carotidienne et concernent majoritairement les patchs synthétiques et les patchs autologues.

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour que la Commission se prononce sur l'intérêt du patch vasculaire biologique XENOSURE dans toutes les indications revendiquées.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'utilisation d'un patch cadio-vasculaire permet de refermer la paroi vasculaire en limitant sa mise sous tension lors des interventions de chirurgie cardio-vasculaire.

Le chirurgien peut avoir recours à différent types de patch, notamment ceux utilisant du matériel synthétique (exemple DACRON, PTFE, etc.) ou du matériel autologue (exemple veine saphène, veine jugulaire, etc.)

Dès que le flux sanguin est rétabli, la surface intérieure du patch se couvre d'abord d'une fine couche de fibrine. Celle-ci sera remplacée progressivement par une néointima.

Les techniques alternatives sont les techniques de revascularisation, soit chirurgicales, endartériectomie avec fermeture par suture simple ou pontages, endartériectomie par éversion, soit endovasculaires, dilatation avec pose de stents.

En conclusion, la Commission considère que les patchs cardio-vasculaires utilisant du matériel synthétique ou autologue ont une place dans les interventions vasculaires périphériques et cardio-thoraciques.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place spécifique du patch vasculaire biologique XENOSURE dans la stratégie thérapeutique.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patchs cardio-vasculaires peuvent être utilisés dans différentes indications en chirurgie cardio-vasculaire notamment :

- Les cardiopathies ischémiques et reconstructions ventriculaires gauche
- Les cardiopathies congénitales
- L'athérosclérose du trépied fémoral
- Les fistules artérioveineuses acquises
- La sténose carotidienne

La gravité de l'infarctus du myocarde réside dans la survenue de ses complications, notamment les complications mécaniques. On distingue les complications mécaniques précoces telles que la rupture de la paroi cardiaque ou les communications interventriculaires post-infarctus et les complications mécaniques tardives telles que le remodelage ventriculaire gauche, l'anévrisme ventriculaire gauche et l'insuffisance ventriculaire gauche.

Les cardiopathies congénitales avec une communication anormale, responsables d'un shunt gauche-droit exclusif, sont les plus fréquentes des cardiopathies congénitales. On recense notamment les communications interventriculaires (CIV), les communications interauriculaires (CIA) et les anomalies de type canal atrioventriculaire (CAV). Les CIA peuvent rester longtemps asymptomatiques. En l'absence de diagnostic, l'augmentation des pressions cardiaques et pulmonaires peut être à l'origine d'une insuffisance cardiaque et de troubles rythmiques. Les CIV qui persistent à l'âge adulte sont en majorité des CIV périmembraneuses car les CIV musculaires

ont le plus souvent évolué vers la fermeture spontanée dans l'enfance. Elles sont le plus souvent diagnostiquées et traitées avant l'âge adulte.

Les anomalies de type CAV sont le plus souvent découvertes dans le cadre d'un syndrome génétique particulier. Les formes complètes telles que celles rencontrées dans les trisomies 18 et 21 ont une évolution spontanée sévère avec un taux de mortalité élevé.

L'athérosclérose est la cause principale des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI). Elle peut conduire à des amputations et être associée à une atteinte coronarienne et cérébrale. Les sténoses de la bifurcation carotidienne sont également pour la grande majorité d'origine athérosclérotique.

Le développement d'une fistule artérioveineuse acquise (FAVA) résulte d'une lésion ayant rompu ou fragilisé la paroi de l'artère et de la veine adjacente. Les FAVA sont pour la plupart traumatiques ou iatrogènes. Les FAVA des membres s'accompagnent d'une insuffisance veineuse chronique avec œdème, dermite de stase, ulcérations, hypertrophie tissulaire et osseuse.

Les complications liées aux cardiopathies ischémiques et la reconstruction ventriculaire gauche, aux cardiopathies congénitales, à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, aux fistules artérioveineuses acquises et à la sténose carotidienne sont graves et susceptibles d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données issues des 3 registres français menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an¹⁰. Après l'infarctus, le patient est exposé à un risque accru de complications cardiovasculaires et de décès : la mortalité est proche de 13 % l'année suivant l'infarctus¹¹, puis de 5 % les années suivantes.

Les malformations cardiaques congénitales, qu'elles soient intra- ou extracardiaques concernent cinq à huit nouveaux-nés sur 1 000. Les communications inter-ventriculaires concernent 30 à 40% des naissances avec cardiopathies congénitales, les CIA 6 à 8% et les CAV 3%¹².

Les traumatismes iatrogènes sont les causes les plus fréquentes des FAVA avec un taux de 0,5% sur 7 690 cathétérismes cardiaques rapporté dans la littérature.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs concerne environ 800 000 patients en France, dont les deux tiers sont symptomatiques. Chaque année, 90 000 nouveaux cas sont dépistés, responsables de 60 000 hospitalisations et 10 000 amputations. L'incidence et la prévalence de l'AOMI sont directement liées à l'âge : 1% avant 50 ans, 2 à 3% de 50 à 65 ans et 6 à 7% après 65 ans. Le risque d'ischémie critique est deux fois plus grand après 65 ans¹³.

Les sténoses de la bifurcation carotidienne sont à la fois fréquentes, (5 à 10% des sujets de plus de 65 ans ont une sténose > 50%), et graves, en raison du risque d'infarctus cérébral qu'elles entraînent. Ce risque est supérieur à 10% par an en cas de sténose symptomatique et de l'ordre de 2% par an en cas de sténose asymptomatique¹⁴.

¹⁰ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68

¹¹ HAS - Ensemble, améliorons la prise en charge de l'infarctus du myocarde. Bilan d'étape 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_736856/ensemble-ameliorons-la-prise-en-charge-de-linfarctus-du-myocarde-idm [consulté le 09-10-2012]

¹² Données ORPHANET. www.orpha.net [Consulté le 26-03-2012]

¹³ Bacourt F, Foster D, Mignon E. Athérosclérose oblitérante des membres inférieurs. Encycl Méd Chir, Angéiologie 2002;19-1510

¹⁴ HAS - Sténoses carotidiennes : place de la chirurgie et de l'angioplastie. Septembre 2007. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 09-10-2012]

04.2.3 IMPACT

Le patch vasculaire biologique XENOSURE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert par les patchs cardio-vasculaires utilisant du matériel synthétique ou autologue.

La fermeture par patch cardio-vasculaire utilisant du matériel synthétique ou autologue a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique du patch vasculaire biologique XENOSURE pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données robustes spécifiques de ce type de patchs.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.