

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

03 septembre 2013

CONCLUSIONS

GORE PROPATEN, Implant de pontage vasculaire synthétique enduit d'héparine

Demandeur : WL GORE & Associate, Inc (France)

Fabricant : WL GORE & Associés (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'implant de pontage vasculaire synthétique GORE PROPATEN dans le traitement des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales. - l'intérêt de santé publique de l'implant de pontage vasculaire synthétique GORE PROPATEN, compte tenu du caractère de gravité de ces pathologies
Comparateur(s) retenu(s) :	Implants en ePTFE non enduits.
Amélioration du SA :	- Selon la nomenclature en vigueur : ASA V par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques « implants de pontage non textile, droits, avec ou sans armature, paroi mince ou standard et quel que soit le matériau non imprégnés de dérivés d'origine animale) chez les patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales. - ASA IV par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques « implants de pontage non textile, droits, avec ou sans armature, paroi mince ou standard et quel que soit le matériau non imprégnés de dérivés d'origine animale) dans la sous population des patients ayant une pathologie occlusive au stade ischémie critique et nécessitant un pontage

	fémoro-poplité - Selon la proposition de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 23 avril 2013) : ASA V par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques implants de pontage synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issu de tels dérivés) chez les patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales. ASA IV par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques implants de pontage synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issu de tels dérivés) dans la sous population des patients ayant une pathologie occlusive au stade ischémie critique et nécessitant un pontage fémoro-poplité .
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Six publications spécifiques de l'implant de pontage vasculaire GORE PROPATEN et incluant des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ont été analysées : - L'étude Lindholt et <i>al.</i>, prospective, randomisée, multicentrique comparant les implants en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN aux implants en ePTFE non enduits d'héparine GORE, chez 569 patients bénéficiant d'un pontage fémorofémoral ou femoropoplité en dessous ou au-dessus du genou pour claudication intermittente ou ischémie critique. La durée de suivi était de 1 an. - L'étude de Hugl et <i>al.</i>, prospective, non comparative, multicentrique chez 142 patients ayant un pontage femoropoplité ou fémorotibial en dessous et au dessus du genou avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. La durée de suivi était de 1 an. - L'étude de Peeters et <i>al.</i>, prospective, non comparative, bicentrique chez 138 patients bénéficiant de 153 pontages infra-inguinal (75 au dessus et 78 en dessous du genou) avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. La durée suivi maximum était de 3 ans chez 51 patients - L'étude de Bosier et <i>al.</i>, prospective, non comparative, multicentrique chez 86 patients ayant un pontage fémorocrural ou femoropoplité en dessous et au dessus du genou avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. La durée de suivi était de 1 an. - Le registre Dorigo et <i>al.</i> 2012 rétrospectif multicentrique (7 centres). Ce registre comparaît le pontage réalisé avec 556 implants GORE PROPATEN au pontage avec 394 veines saphènes autologues ipsilatérales, dans les pathologies artérielles occlusives périphériques nécessitant un pontage fémoropoplité sous le genou. La durée moyenne de suivi était de 28 mois. - Le registre Pulli et <i>al.</i>, rétrospectif multicentrique. Ce registre rapportait les résultats à court (< 30 jours) et moyen terme chez 425 patients ayant un pontage en dessous (324 patients) et au dessus du genou (101 patients) avec l'implant GORE PROPATEN. La durée moyenne de suivi des patients de 25,5 mois.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation des implants de pontage doit respecter les conditions générales réglementant les conditions opératoires dans les établissements de santé : environnement chirurgical, conditions d'asepsie et de ventilation, plateau technique, etc. La prise en charge des implants de pontage ne doit pas exclure celle des implants endovasculaires. Plusieurs implants de pontage peuvent être utilisés au cours de même intervention.
Conditions du renouvellement :	La Commission demande à disposer de données confirmant l'intérêt du revêtement de l'implant de pontage GORE PROPATEN, chez les patients ayant une pathologie occlusive et nécessitant un pontage fémoro-poplité, en termes de : - la perméabilité primaire ; - la perméabilité secondaire ; - le sauvetage du membre. - les complications : notamment infections, séromes, détérioration du matériel (dégénérescence structurelle) ; - la mortalité/survie.
Population cible :	15 000 patients par an

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCE (HORS ÉTATS-UNIS)	DIAMÈTRE INTERNE (MM)	LONGUEUR DE L'ANNEAU (CM)	LONGUEUR STANDARD (CM)
Prothèse à paroi mince			
HT060040	6	N/A	40
HT060080	6	N/A	80
HT070040	7	N/A	40
HT070080	7	N/A	80
HT080040	8	N/A	40
HT080080	8	N/A	80
Prothèse à paroi mince et anneaux amovibles externes			
HT057090	5	70	90
HT063070	6	30	70
HT064050	6	40	50
HT066070	6	60	70
HT066080	6	60	80
HT067090	6	70	90
HT074050	7	40	50
HT076080	7	60	80
HT083040	8	30	40
HT084050	8	40	50
HT087080	8	70	80
HT087090	8	70	90
Prothèse à paroi standard			
H050060	5	N/A	60
H060010	6	N/A	10
H060040	6	N/A	40
H060060	6	N/A	60
H060080	6	N/A	80
H080040	8	N/A	40
H080060	8	N/A	60
H080080	8	N/A	80
Prothèse à paroi standard et anneaux fixes			
HR060545	6	5	45
Prothèse à paroi standard et dégressive			
H460045	4-6	N/A	45
H470045	4-7	N/A	45
H470080	4-7	N/A	80
Prothèse à paroi mince et anneaux intégrés			
IRTH064040	6	40	40
IRTH066060	6	60	60
IRTH068080	6	80	80
IRTH074040	7	40	40
IRTH076060	7	60	60
IRTH078080	7	80	80
IRTH084040	8	40	40
IRTH086060	8	60	60
IRTH088080	8	80	80
Prothèse à paroi standard et anneaux intégrés			
IRH060520	6	5	20
IRH060545	6	5	45
IRH061020	6	10	20
IRH064040	6	40	40
IRH463845	4-6	38	45
IRH473845	4-7	38	45

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte unitaire et stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Implants de pontage vasculaire synthétiques en ePTFE uniquement.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'implant de pontage vasculaire enduit d'héparine GORE PROPATEN.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par LNE / G-MED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

GORE PROPATEN est un implant de pontage vasculaire synthétique en polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE), sur lequel est fixée de l'héparine d'origine porcine sur sa surface luminale.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Remplacement ou reconstruction vasculaire.

L'héparine est une substance active qui permettrait de réduire le risque de thrombose et d'hyperplasie intimale.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 31, 15/06/2013), l'acte associé à l'implantation d'un implant de pontage vasculaire est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les artères ».

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

En 2013, la HAS a mené la révision de la description générique relative aux implants de pontage, qu'ils soient ou non imprégnés de dérivés d'origine animale¹.

Le champ de cette évaluation a concerné la révision de huit descriptions génériques et quatre-vingt-quatorze noms de marque.

La méthode adoptée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour évaluer le service rendu des descriptions génériques est fondée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique ; l'analyse des données transmises par les fabricants ; la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail randomisés ont été retenus.

¹ Haute Autorité de Santé. Implants de pontage. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/rapport_ep_implants_de_pontage_vd.pdf [consulté le 04/06/2013]

Dans le cadre de cette évaluation, les conclusions de la CNEDiMTS sont les suivantes² : « La CNEDiMTS recommande, pour les implants enduits d'un traitement de surface contenant une substance active, une inscription par nom de marque. L'objectif étant de permettre ainsi le recueil des données cliniques jugées nécessaires et le suivi de ces implants ».

La CNEDiMTS a retenu les propositions du groupe de travail³ concernant la définition des critères pour l'évaluation des nouveaux dispositifs sous nom de marque ne répondant pas aux spécifications techniques des descriptions génériques proposées.

Les principaux critères d'évaluation sont les suivants :

- la perméabilité primaire ;
- la perméabilité secondaire ;
- les complications : infections, séromes, détérioration du matériel (dégénérescence structurelle) notamment ;
- la mortalité/survie.

Les données spécifiques sont les suivantes :

- données cliniques montrant l'intérêt du revêtement, pour les implants bénéficiant d'un traitement de surface. Les données cliniques liées aux conséquences du relargage des substances actives seront également à prendre en considération, notamment en termes de tolérance (allergies, toxicités) ;
- données liées à la perméabilité fonctionnelle et la perméabilité primaire assistée, pour les implants revendiquant une indication en hémodialyse ;
- données cliniques liées au sauvetage de membre, pour les implants revendiquant une indication dans les pathologies artérielles occlusives.

Le type d'étude est un essai contrôlé randomisé comparant l'implant de pontage évalué à un produit de référence.

La durée de suivi minimale est fonction du critère de jugement évalué et de l'indication de l'implant.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Douze publications spécifiques de l'implant de pontage vasculaire GORE PROPATEN et incluant des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont fournies dans le dossier :

- 1 essai contrôlé randomisé⁹ ;
- 3 études prospectives non comparatives^{10, 11, 12} ;
- 5 études rétrospectives^{4, 5, 6, 7, 8} ;
- 2 registres rétrospectifs^{13, 14}.

Une méta-analyse non publiée est également décrite dans le dossier, cependant en l'absence du rapport complet de l'étude, celle-ci n'a pas été retenue.

Les 5 études rétrospectives^{4, 5, 6, 7, 8} n'ont pas été retenues en raison du faible niveau méthodologique.

² Avis de la Commission du 23/04/2013 relatif aux implants de pontage. HAS 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/avis_ip_2013_04_23_2013-04-25_16-24-5_816.pdf. [consulté le 04/06/2013]

³ Rapport évaluation des implants de pontage, avril 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/rapport_ep_implants_de_pontage_vd.pdf [consulté le 04/06/2013]

⁴ Neville RF, Capone A, Amdur R, Lidsky M, Babrowicz J, Sidawy AN. A comparison of tibial artery bypass performed with heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene and great saphenous vein to treat critical limb ischemia. J Vasc Surg 2012; 56(4):1008-14.

⁵ Daenens K, Schepers S, Fourneau I, Houthoofd S, Nevelsteen A. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. J Vasc Surg 2009; 49(5):1210-6.

⁶ Lösel-Sadée H, Alefelder C. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for infragenicular bypass: five-year results. J Cardiovasc Surg 2009; 50(3):339-43.

⁷ Dorigo W, Di Carlo F, Troisi N, Pratesi G, Innocenti AA, Pulli R, et al. Lower limb revascularization with a new bioactive prosthetic graft: early and late results. Ann Vasc Surg 2008; 22(1):79-87.

⁸ Walluscheck KP, Bierkandt S, Brandt M, Cremer J. Infragaingual ePTFE vascular graft with bioactive surface heparin bonding. First clinical results. J Cardiovasc Surg 2005; 46(4):425-30.

- L'étude de Lindholt et al.⁹ prospective, comparative, randomisée, multicentrique (11 centres). L'objectif était de comparer les implants en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN aux implants en ePTFE non enduits d'héparine GORE, chez 569 patients bénéficiant d'un pontage fémorofémoral (n = 307 dont 160 traités par GORE PROPATEN) ou fémoropoplité en dessous ou au-dessus du genou (n = 238 dont 112 traités par GORE PROPATEN) pour claudication intermittente ou ischémie critique. La perméabilité primaire à 1 an était supérieure pour les implants GORE PROPATEN par rapport aux implants en ePTFE non enduits (235/272, 86,6 % versus 219/274, 79 %, p = 0,043). Les résultats issus des critères secondaires indiquaient une perméabilité secondaire à 1 an supérieure pour les implants GORE PROPATEN par rapport aux implants en ePTFE non enduits (240/272, 88 % versus 222/274, 81 %, p = 0,024). Les résultats de l'analyse en sous groupe, non prévue au protocole, ne mettaient en évidence une perméabilité supérieure pour les implants GORE PROPATEN par rapport aux implants en ePTFE non enduits (35/44, 80 % versus 23/40, 58 %, p = 0,032) que dans le sous groupe de 84 patients ayant un pontage fémoropoplité et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique. Dans les autres sous groupe la différence n'était pas significative. Les complications n'ont pas été rapportées. Cette étude est décrite en annexe.
- L'étude de Hugl et al.¹⁰ prospective, non comparative, multicentrique (11 centres) chez 142 patients ayant un pontage fémoropoplité ou fémorotibial en dessous et au dessus du genou avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. Parmi ces patients, 139 ont été évalués (52 avec un pontage en dessous du genou et 87 avec un pontage au dessus du genou). Les critères de jugements principaux étaient l'évaluation de la perméabilité primaire et secondaire à 1 an. La perméabilité primaire et secondaire cumulée à 1 an étaient de 80 % et 84,7 % respectivement. Le taux de sauvetage de membre était de 96,2 % à 12 mois. Chez 21 patients, une ré-intervention après le pontage était nécessaire et 42 ré-interventions ont été réalisées. Les principales ré-interventions étaient les suivantes : thrombectomie (n = 22), thrombolyse (n = 4), angioplastie transluminale percutanée (n = 2) et remplacement/retrait de l'implant de pontage (n = 2). Le pontage n'était plus perméable à 1 an chez 29 patients et 10 patients sont décédés. Vingt cinq effets indésirables graves ont été répertoriés (notamment 5 amputations, 1 hémorragie significative, 2 insuffisances cardiaques, 3 infections de la lésion, 2 infections de la prothèse (dont 1 liée au dispositif), 2 infarctus du myocarde).
- L'étude de Peeters et al.¹¹, 2006 prospective, non comparative, bicentrique chez 138 patients bénéficiant de 153 pontages infra-inguinal (75 au dessus et 78 en dessous du genou) avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. Les critères de jugement principaux étaient la perméabilité primaire et la survie. Le nombre de patients évalués à 2 ans n'était pas précisé. La perméabilité primaire et secondaire cumulée à 2 ans était de 73,6 % et 86 % respectivement. Le taux de sauvetage de membre était de 89,9 % à 2 ans chez les 68 patients ayant eu une ischémie critique des membres. L'estimation de la survie à 2 ans était de 80,9 %. Des résultats à plus long terme ont été publiés en 2008¹² chez 51 patients. Le taux de survie à 3 ans était de 74 % sur cette population. La perméabilité primaire et secondaire cumulée à 3 ans était de 72,1 % et 77,3 % respectivement. Le taux de sauvetage de membre était de 85,9 % à 3 ans chez les patients ayant eu une ischémie critique des membres (nombre de patients non précisé).

⁹ Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, et al. The Scandinavian Propaten trial 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses. A randomised clinical controlled multi-centre trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41(5):668-73.

¹⁰ Hugl B, Nevelsteen A, Daenens K, Perez MA, Heider P, Raillo M, et al. PEPE II -a multicenter study with an end-point heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft for above and below knee bypass surgery: determinants of patency. J Cardiovasc Surg 2009;50(2):195-203.

¹¹ Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Results with heparin bonded polytetrafluoroethylene grafts for femorodistal bypasses. J Cardiovasc Surg 2006; 47(4):407-13.

¹² Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Will heparin-bonded PTFE replace autologous venous conduits in infrapopliteal bypass? J Vasc Endovasc surg 2008; 15:143-8.

- L'étude de Bosier et al.¹³, prospective, non comparative, multicentrique (centres non précisés) chez 86 patients ayant un pontage fémorocrural ou fémoropoplité en dessous et au dessus du genou avec l'implant de pontage GORE PROPATEN. Les critères de jugement principaux et secondaires n'étaient pas renseignés. Le nombre de pontages infra-inguinaux réalisés était de 99 dont 55 au dessus du genou, 44 en dessous du genou. Parmi les 86 patients évalués à 1 an, 10 sont décédés, dont 3 dans les 30 jours suivant le pontage. Il a été reporté une occlusion de l'implant chez 1 patient décédé. Aucune complication péri-opératoire (< 30 jours), infection, hémorragie prolongée, sérome ou thrombocytopénie induite par l'héparine n'a été reporté. Cinq amputations majeures ont été réalisées. Le taux de sauvetage de membre était de 87 % à 1 an chez les patients ayant eu une ischémie critique des membres (41 membres). Parmi les 99 pontages, 15 occlusions de l'implant ont été rapportées. La perméabilité primaire et secondaire à 1 an était de 82 % et 97 % respectivement.

Les limites méthodologiques de ces 3 études prospectives non comparatives sont les suivantes : multiplicité des critères de jugement et absence de précision des critères de jugements principaux et secondaires ou d'identification d'un seul critère de jugement principal, nombre de patients évalués par critère non renseigné, absence d'information sur la sélection des patients, le recueil des données et des données manquantes. Les résultats concernant la perméabilité primaire et secondaire sont exprimés en pourcentage uniquement.

- Le registre Dorigo et al.¹⁴ 2012 rétrospectif multicentrique (7 centres). Ce registre comparaît le pontage réalisé avec 556 implants GORE PROPATEN au pontage avec 394 veines saphènes autologues ipsilatérales, dans les pathologies artérielles occlusives périphériques nécessitant un pontage fémoropoplité sous le genou. Les données ont été collectées sur 9 ans, avec une durée moyenne de suivi des patients de 28 mois. Les résultats indiquaient une supériorité en termes de perméabilité primaire à 48 mois avec la veine saphène par rapport à l'implant de pontage en ePTFE enduit d'héparine (61 % versus 44 %, nombre de patients non renseignés, $p = 0,004$). Les autres critères évalués, le taux de mortalité à 30 jours, le taux de thrombose péri-opératoire, le taux d'amputations, l'estimation du taux de survie à 48 mois, le taux de perméabilité secondaire à 48 mois, le sauvetage de membre et le nombre de décès durant le suivi ne montraient pas de différence statistiquement significative.

Les limites méthodologiques de ce registre sont les suivantes : données rétrospectives, absence de randomisation, différences significatives entre les groupes à l'inclusion, multicritères évalués sans ajustement, nombre de patients évalué par critère non renseigné. Les données antérieures de 2008 non publiées de ce registre n'ont pas été retenues¹⁵.

- Le registre Pulli et al.¹⁶, rétrospectif multicentrique (7 centres). Ce registre rapportait les résultats à court (< 30 jours) et moyen terme chez 425 patients ayant un pontage en dessous (324 patients) et au dessus du genou (101 patients) avec l'implant GORE PROPATEN. Les données ont été collectées sur 7 ans, avec une durée moyenne de suivi des patients de 25,5 mois (312 patients étaient suivis à 1 an). A 30 jours, le taux de perméabilité primaire était de 92,5 %, 13 (3 %) patients étaient décédés et le nombre de patients ayant une thrombose périopératoire était de 32 (7,5 %). Le nombre d'amputations à 30 jours était de 18 (4,2 %). Les estimations de la perméabilité primaire et secondaire à 36 mois étaient respectivement de 61 % et 70 %. Durant cette période, cinquante patients sont décédés,

¹³ Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Schroë H, Lauwers G, Lansink W, et al. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft for femoropopliteal and femorocrural bypass grafting: 1-year results. *J Vasc Surg* 2006; 43(2):313-8.

¹⁴ Dorigo W, Pulli R, Piffaretti G, Castelli P, Griselli F, Dorrucchi V, et al. Results from an Italian multicentric registry comparing heparin-bonded ePTFE graft and autologous saphenous vein in below-knee femoro-popliteal bypasses. *J Cardiovasc Surg* 2012;53(2):187-94.

¹⁵ Dorigo W, Pulli R, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, et al. A multicentric comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics. *J Vasc Surg* 2011 [Epub ahead of print].

¹⁶ Pulli R, Dorigo W, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, Monaca V, Vecchiati E, Pratesi C; Propaten Italian Registry Group. Midterm results from a multicenter registry on the treatment of infrainguinal critical limb ischemia using a heparin-bonded ePTFE graft. *J Vasc Surg*. 2010 May;51(5):1167-1177.e1. Epub 2010 Mar 29. PubMed PMID: 20347549.

35 amputations majeures ont dû être effectuées et 108 nouvelles thromboses se sont produites.

Les limites méthodologiques de ce registre sont les suivantes : données rétrospectives, multicritères évalués sans ajustement, nombre de patients évalués par critère non renseigné. Il est à noter que la plupart (n = 324) des patients analysés dans cette publication sont inclus dans le registre Dorigo et *al* décrit précédemment.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables n'ont pas été rapportés dans la seule étude contrôlée randomisée fournie dans le dossier ainsi que dans l'étude Peeters et *al*.

Les ré-interventions après pontage ont été rapportées dans l'étude Hugh et *al* chez 21/142 patients. Vingt cinq effets indésirables graves ont été répertoriés dans cette étude (notamment 5 amputations, 1 hémorragie significative, 2 insuffisances cardiaques, 3 infections de la lésion, 2 infections de la prothèse (dont 1 liée au dispositif), 2 infarctus du myocarde).

Dans l'étude Bosier et *al* une occlusion de l'implant chez 1 patient décédé a été rapportée. Aucune complication péri-opératoire (< 30 jours), infection, hémorragie prolongée, sérome ou thrombocytopénie induite par l'héparine n'a été reportée. Cinq amputations majeures ont été réalisées. Le taux de sauvetage de membre était de 87 % à 1 an chez les patients ayant eu une ischémie critique des membres (41 membres). Parmi les 99 pontages, 15 occlusions de l'implant ont été reportées.

Dans le registre rétrospectif Dorigo et *al*, le taux de thrombose péri opératoire était de 173 (6 %) et le taux d'amputation de 58 (3,5 %).

Le nombre de décès à 1 an rapporté était de 10/142 (7,0 %) dans l'étude Hugi et *al* et de 10/86 (11,6 %) dans l'étude Bosier et *al*. La mortalité à 30 jours décrites dans le registre rétrospectif Dorigo et *al* était de 11 (1,9 %) dans le groupe GORE PROPATEN.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur indiquent entre 2008 et 2012, la déclaration de 8 événements (47 902 implants de pontage vasculaire GORE PROPATEN vendus en Europe durant cette période) :

- 1 cas d'anastomose non résolu,
- 2 réductions du diamètre de l'anastomose distale
- 2 occlusions de la prothèses (dont 1 a conduit à une amputation, et 1 cas associé à une thrombopénie)
- 3 thromboses de la prothèses (dans les 3 cas la prothèses a été retirée et remplacée dans 2 cas). Dans un cas la thrombose était associée à une thrombopénie induite par l'héparine.

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

La CNEDiMTS souligne l'absence de données à moyen et long terme mettant en évidence un avantage significatif des implants en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN par rapport aux implants en ePTFE non enduits d'héparine GORE.

Dans l'étude Lindholt et *al*, l'analyse en sous groupe entraîne une inflation du risque alpha et donc le risque de conclure à tort.

Au total, 4 études et 2 registres incluant des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade claudication intermittente ou ischémie critique et nécessitant un traitement par un pontage dans différentes localisations (pontage fémoro-fémorale, pontage fémoro-poplités au-dessus ou en dessous du genou, ...) ont été retenus.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprenant notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse ;
- les techniques chirurgicales comprenant notamment les pontages avec des greffons veineux ou artériels et les pontages synthétiques.

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfice/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

- la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
- la longueur de la sténose/occlusion ;
- le nombre de lésions traitées.

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

- le diabète ;
- l'insuffisance rénale ;
- le tabac ;
- la sévérité de l'ischémie.

Dans les indications de revascularisation, les implants de pontage peuvent être utilisés en association avec les implants endovasculaires. Plusieurs implants de pontage peuvent être utilisés au cours de la même intervention.

Pour les vaisseaux de petit diamètre tel qu'à l'étage sous inguinal, le greffon veineux saphène autologue est le substitut de référence. Le choix de l'implant est fonction de la qualité du capital veineux et du franchissement éventuel du pli du genou. Lors d'un pontage sous l'articulation du genou, le pontage veineux autologue est utilisé de préférence. Le choix reste ouvert pour les autres localisations anatomiques.

Concernant les alternatives, l'allogreffe¹⁷ a des indications spécifiques et exceptionnelles dans les infections notamment. Les xénogreffes¹⁸ ne sont pas utilisées en France.

En conclusion, lors de remplacements de vaisseaux de petit diamètre tel qu'à l'étage sous inguinal, les implants de pontage ont un intérêt lorsque le greffon autologue n'est pas disponible ou de qualité insuffisante. Ils répondent à un besoin thérapeutique. En leur absence, les complications engendrées engagent le pronostic vital.

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'implant de pontage vasculaire GORE PROPATEN est établi chez les patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

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

¹⁷ Les allogreffes sont des tissus d'origine humaine, le plus souvent prélevés sur des personnes décédées.

¹⁸ Les xénogreffes ou hétérogreffes sont fabriquées à partir de tissus d'origine animale non viables, ou de dérivés rendus non viables.

- 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.

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).

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. Seule la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an¹⁹.

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 mortalité¹⁷.

- Anévrisme artériel périphérique (sous inguinal)

L'anévrisme se définit comme une perte de parallélisme des parois artérielles. La dilatation de l'artère est supérieure de plus de 50 % au diamètre de l'artère native.

L'histoire naturelle des anévrismes artériels périphériques est caractérisée par la survenue d'événements thrombo-emboliques²⁰. Le thrombus et le matériel athéromateux accumulé dans le sac anévrisimal peuvent conduire à l'occlusion de l'anévrisme. Cette occlusion peut conduire à l'ischémie du membre.

Les embolies en fonction de leur taille peuvent également entraîner une ischémie du membre.

L'AOMI et les anévrismes périphériques sont des pathologies graves, susceptibles d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

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 asymptomatiques. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

- Anévrisme artériel périphérique (sous inguinal)

Les anévrismes poplités représentent 70 % des anévrismes des membres inférieurs. Son incidence est comprise entre 0,1 % et 2,8 %.

¹⁹ Argumentaire HAS - Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006. < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI_rap.pdf > [consulté le 24.05.13]

²⁰ American Heart Association, American Association for Vascular Surgery, Society for vascular surgery, Society for cardiovascular angiography and interventions, Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). Circulation 2006;113(11):e463-e654

04.2.3. IMPACT

L'implant de pontage vasculaire GORE PROPATEN répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

L'implant de pontage vasculaire GORE PROPATEN a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies des pathologies artérielles occlusives ou anévrismales.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de l'implant vasculaire de pontage GORE PROPATEN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indications suivantes : Patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation des implants de pontage doit respecter les conditions générales réglementant les conditions opératoires dans les établissements de santé : environnement chirurgical, conditions d'asepsie et de ventilation, plateau technique, etc.

La prise en charge des implants de pontage ne doit pas exclure celle des implants endovasculaires. Plusieurs implants de pontage peuvent être utilisés au cours de même intervention.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est l'implant de pontage vasculaire synthétique non enduits d'héparine.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats à 1 an, de l'étude Lindholt et al prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant les implants en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN aux implants en ePTFE non enduits, mettent en évidence une perméabilité primaire et secondaire à 1 an supérieure pour les implants GORE PROPATEN par rapport aux implants en ePTFE non enduits. L'analyse en sous groupe, non prévue au protocole, a montré une perméabilité supérieure dans le sous groupe de patients ayant une ischémie critique et un pontage fémoro-poplitée.

- Selon la nomenclature en vigueur :

La Commission s'est prononcée par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques « implants de pontage non textile, droits, avec ou sans armature, paroi mince ou standard et quel que soit le matériau non imprégnés de dérivés d'origine animale ») :

- pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de l'implant en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN chez les patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.

- pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) de l'implant en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN, dans la sous population des patients ayant une pathologie occlusive au stade ischémie critique et nécessitant un pontage fémoro-poplité.

- Selon la proposition de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 23 avril 2013) :

La Commission s'est prononcée par rapport aux implants en ePTFE non enduits (inscrits sous les descriptions génériques implants de pontage synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issu de tels dérivés)

- pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de l'implant en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN (ASA V) chez les patients ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales.

- pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) de l'implant en ePTFE enduits d'héparine GORE PROPATEN, dans la sous population des patients ayant une pathologie occlusive au stade ischémie critique et nécessitant un pontage fémoro-poplité.,

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission demande à disposer de données confirmant l'intérêt du revêtement de l'implant de pontage GORE PROPATEN chez les patients ayant une pathologie occlusive et nécessitant un pontage fémoro-poplité en termes de :

- la perméabilité primaire ;
- la perméabilité secondaire ;
- le sauvetage du membre.
- les complications : notamment infections, séromes, détérioration du matériel (dégénérescence structurelle) ;
- la mortalité/survie.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients nécessitant un implant de pontage et ayant des lésions occlusives ou anévrismales des artères infra-inguinales. Le pontage est préférentiellement réalisé en veines saphènes autologues.

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises et pertinentes pour estimer, le nombre de patients relevant des indications retenues.

La population cible a donc été estimée à partir de la population rejointe correspondant nombre d'actes de pontage pour artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

L'analyse des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²¹ par actes classants pour les années 2010, 2011 et 2012 est la suivante :

Code	Libellé	Nombre en 2010	Nombre en 2011	Nombre en 2012
EECA002	Pontage artériel fémorofémoral homolatéral, par abord direct	1 340	1 238	1 183
EECA001	Pontage artériel fémoropoplité au-dessus de l'interligne articulaire du genou, par abord direct	4 442	4 112	4 005
EECA003	Pontage artériel fémoropoplité au-dessous de l'interligne articulaire du genou, par abord direct	4 139	4 167	4 033
EECA008	Pontage artériel fémorotibial ou fémoropéronier sans collier veineux, par abord direct	2 036	1 865	1 755
EECA010	Pontage artériel fémorotibial ou fémoropéronier avec collier veineux, par abord direct	1 009	1 105	1 077
EECA005	Pontage d'une artère du pied, par abord direct	355	336	282
EECA012	Pontage multiple étagé [séquentiel] ou bifurqué des artères des membres inférieurs, par abord direct	600	634	650
EDCA004	Pontage artériel iliofémoral pour complication anastomotique sur prothèse de la bifurcation fémorale, par abord direct	1 191	1 210	1 153
EDCA005	Pontage artériel iliofémoral homolatéral, par abord direct	2 856	2 760	2 759
Total		17 968	17 427	16 897

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs pontages peuvent être faits pour un patient.

Il est à noter que l'acte EPFA006 correspondant au « prélèvement peropératoire d'autogreffe veineuse pour pontage vasculaire » et pouvant être associé aux actes EECA003, EECA001, EECA008, EECA005, EECA 012 est de 1 660, 1 595 et 1 529 actes par an respectivement en 2010, 2011 et 2012.

Le nombre d'actes correspondant au sous groupe des pontages fémoropoplités était de 8 038 actes pour 2012.

La population cible de GORE PROPATEN dans les indications retenues est au maximum de 15 000 patients par an.

²¹ www.atih-sante.fr

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, <i>et al.</i> The Scandinavian Propaten® trial 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses. A randomised clinical controlled multi-centre trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41(5):668-73.				
Type de l'étude	Prospective comparative randomisée multicentrique (11 centres).				
Date et durée de l'étude	De 2006 à 2009.				
Objectif de l'étude	Comparer les implants en polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE) enduits d'héparine GORE PROPATEN aux implants en ePTFE non enduits d'héparine GORE				
METHODE					
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Claudication intermittente ou ischémie critique bénéficiant d'un pontage fémoro-fémoral ou femoropoplité en dessous ou au dessus du genou. Critères de non inclusion : Allergies à l'héparine.				
Cadre et lieu de l'étude	Centres de chirurgie vasculaire en Scandinavie (11 centres).				
Produits étudiés	- Groupe GORE PROPATEN : implant de pontage en ePTFE enduits d'héparine (n=272) - Groupe contrôle : Implant de pontage en ePTFE uniquement (n=274)				
Critère de jugement principal	Perméabilité primaire à 1 an (mesurée par echo-doppler)				
Critères de jugement secondaires	Perméabilité secondaire à 1 an Saignements péri-opératoires Analyses en sous groupe post-hoc				
Taille de l'échantillon	484 patients pour une puissance de 90%				
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée par centre par l'investigateur principal. Assignment des traitements par enveloppe. Les chirurgiens pouvaient distinguer les 2 types d'implants en raison d'une différence visuelle entre les 2 types d'implants.				
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en ITT concernant la perméabilité primaire et secondaire (excluant qui n'ont pas été opérés après randomisation mais incluant les échecs techniques précoces et les infections prothétiques)				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	569 patients (272 dans le groupe GORE PROPATEN, 274 dans le groupe contrôle) 11 perdus de vue - 546 patients (96%) suivis à 1 an				
Durée du suivi	Groupe contrôle : 9,75 ± 3,79 mois GORE PROPATEN : 10,30 ± 3,35 mois				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		Groupe contrôle	GORE PROPATEN	p	Total
	Variables continues				
	Age (ans) moyenne (± écart-type)	65,7 ± 5,78	65,4± 5,97	NS	65,6± 5,84
	Indice de masse corporelle moyen (±écart-type)	25,2 ± 4,79	25,3 ± 4,79	NS	25,2 ± 0,21

	Cholestérol total ± écart-type	4,50 ± 1,05	4,44 ± 1,03	NS	4,46 ± 1,04
	Créatinine ± écart-type	89,4 ± 48,7	86,4 ± 43,5	NS	87,9 ± 46,2
	Indice de pression artérielle au niveau de la cheville préopératoire ± écart-type	0,43 ± 1,05	0,44 ± 0,19	NS	0,43 ± 0,19
	Variables dichotomiques				
	Diabète de type II, % (N)	14,6% (39/274)	15,0% (39/272)	NS	14,8% (68/546)
	Ischémie critique, % (N)	36,5% (98/274)	36,0% (100/272)	NS	36,3% (198/546)
	Pontage fem – fem , % (N)	51,2% (148/274)	56,7% (160/272)	NS	54,1% (308/546)
	Pas de statines à la sortie, % (N)	15,0% (43/274)	11,0% (31/272)	NS	13,0% (74/546)
	Pas d'antiplaquettaires à la sortie, % (N)	1,39% (4/274)	4,25% (12/272)	NS	1,75% (16/546)
	Pas de différence entre les groupes à l'inclusion sur les critères considérés.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère principal : n (%)	Groupe contrôle (n=274)	GORE PROPATEN (n=272)	Odds ratio [IC 95%]	p
	Perméabilité primaire à 1 an	219 (79,9)	235 (86,6)	0,627 [0,398–0,989]	0,043
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critère secondaire : n (%)	Groupe contrôle (n=274)	GORE PROPATEN (n=272)	Odds ratio [IC 95%]	p
	Perméabilité secondaire à 1 an	222 (81)	240 (88)	0,569 [0,353-0,917]	0,024
	Analyses en sous-groupes post-hoc :				
		Type d'implant	Perméabilité primaire n/N (%)	Odds ratio [IC 95%]	p
	Pontage fémoro-fémoral				
	Claudication	ePTFE GORE PROPATEN	85/88 (97) 98/106 (92)	2,312 [0,595-8,997]	NS
	Ischémie critique	ePTFE GORE PROPATEN	46/59 (78) 46/54 (85)	0,615 [0,233-1,625]	NS
	Total	ePTFE GORE PROPATEN	131/147 (89) 144/160 (90)	0,910 [0,437-1,896]	NS
	Pontage fémoro-poplité				
	Claudication	ePTFE GORE PROPATEN	64/86 (74) 56/68 (82)	0,623 [0,283-1,373]	NS
	Ischémie critique	ePTFE GORE PROPATEN	23/40 (58) 35/44 (80)	0,348 [0,133-0,912]	0,032
	Total	ePTFE GORE PROPATEN	87/126 (69) 91/112 (81)	0,515 [0,281-0,944]	0,030
Événements indésirables	Saignement péri-opératoire : 370 ml (Groupe contrôle), 399 ml (GORE PROPATEN), p = NS.				