

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 16/05/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 30/05/2017

CONCLUSIONS

GORE TIGRIS, endoprothèse nue auto-expansible avec une surface interne recouverte d'héparine d'origine porcine

Demandeur : W.L. GORE & Associés, SARL

Fabricant : W.L. GORE & Associates, Inc.

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Traitement des lésions symptomatiques des membres inférieurs et des membres supérieurs : - Occlusion chronique, - Sténose résiduelle significative post-angioplastie, - Resténose significative, - Dissection, occlusion.»
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse GORE TIGRIS dans le traitement des lésions symptomatiques occlusives, sténoses ou resténoses des membres inférieurs et supérieurs - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse GORE TIGRIS, compte tenu du caractère de gravité de ces pathologies
Comparateur(s) retenu(s) :	Endoprothèses nues auto-expansibles inscrites sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Trois études ont été retenues : - L'étude de Parthipun et al/ prospective, monocentrique, non comparative, incluant 48 patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade claudication intermittente ou ischémie critique (stade de Rutherford 3 à 6) associée à une lésion occlusive au niveau de

	l'artère poplitée. La durée moyenne de suivi était de 11,8 +/- 0,8 mois. - L'étude française Sibe et al/ rétrospective, multicentrique, non comparative incluant 215 patients ayant une AOMI au stade claudication intermittente ou ischémie critique (stade de Rutherford ≥ 2) associé à une occlusion ou une sténose > 70 % de l'artère fémoro-poplitée. - L'essai contrôlé, randomisé, multicentrique comparant l'endoprothèse GORE TIGRIS à une endoprothèse nue Bard LifeStent incluant 274 patients chez des patients ayant AOMI associée à des lésions athéroscléreuses de novo ou des resténoses de longueur ≤ 24 cm au niveau de l'artère fémorale superficielle et de l'artère poplitée distale. La durée de suivi est de 24 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 :	Le nombre d'endoprothèse doit être adapté à la longueur et l'espacement des lésions. Il est difficile de définir un nombre d'endoprothèse maximum. Cependant un nombre limite de 3 endoprothèses par segment vasculaire semble être un maximum. Le nombre d'endoprothèse doit tenir compte de la bilatéralité des lésions. L'utilisation des endoprothèses doit respecter les conditions générales concernant l'environnement des salles interventionnelles vasculaires : locaux et équipement radiologique (utilisation d'une angiographie numérisée avec soustraction), personnel et organisation. La prise en charge des endoprothèses auto-expansibles ne doit pas exclure celle des implants de pontage. Plusieurs endoprothèses auto-expansibles peuvent être utilisés au cours de la même intervention.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	au maximum de 53 000 patients par an

Avis 1 Définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale (dite LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

L'endoprothèse GORE TIGRIS a une longueur comprise entre 3 et 10 cm et existe en 4 diamètres (5, 6 7 et 8 mm).

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (cm)	Cathéter (cm)
PHB050301	5	3	80
PHB050302	5	3	120
PHB050401	5	4	80
PHB050402	5	4	120
PHB050601	5	6	80
PHB050602	5	6	120
PHB050801	5	8	80
PHB050802	5	8	120
PHB051001	5	10	80
PHB051002	5	10	120
PHB060301	6	3	80
PHB060302	6	3	120
PHB060401	6	4	80
PHB060402	6	4	120
PHB060601	6	6	80
PHB060602	6	6	120
PHB060801	6	8	80
PHB060802	6	8	120
PHB061001	6	10	80
PHB061002	6	10	120
PHB070301	7	3	80
PHB070302	7	3	120
PHB070401	7	4	80
PHB070402	7	4	120
PHB070601	7	6	80
PHB070602	7	6	120
PHB070801	7	8	80
PHB070802	7	8	120
PHB071001	7	10	80
PHB071002	7	10	120
PHB080301	8	3	80
PHB080302	8	3	120
PHB080401	8	4	80
PHB080402	8	4	120
PHB080601	8	6	80
PHB080602	8	6	120
PHB080801	8	8	80
PHB080802	8	8	120
PHB081001	8	10	80
PHB081002	8	10	120

01.2. CONDITIONNEMENT

L'endoprothèse préchargée sur un cathéter porteur est fournie stérile et apyrogène.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

L'indication revendiquée est le « Traitement des lésions symptomatiques des membres inférieurs et des membres supérieurs :

- Occlusion chronique,
- Sténose résiduelle significative post-angioplastie,
- Resténose significative,
- Dissection, occlusion.»

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Le compareur revendiqué est les autres endoprothèses nues inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription de l'endoprothèse GORE TIGRIS.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le LNE/GMED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse GORE TIGRIS est une endoprothèse auto-expansible qui se compose d'un stent en nitinol (NiTi = Nickel-Titane) et d'un treillis externe en fluoropolymère s'étendant sur toute sa longueur. La lumière de l'endoprothèse GORE TIGRIS est revêtue de la surface bioactive CARMEDA (CARMEDA BioActive Surface ou surface CBAS) constituée d'héparine stable de poids moléculaire réduit d'origine porcine, fixée par liaison covalente. L'endoprothèse est comprimée et fixée à un cathéter porteur à triple lumière. La lumière centrale du cathéter est utilisée pour le rinçage et l'introduction du guide. La poignée du cathéter porteur comporte un orifice pour le rinçage et l'introduction du guide. Deux anneaux métalliques radio-opaques sont fixés à la tige du cathéter, pour indiquer les extrémités du stent comprimé.

La présence d'héparine sur l'endoprothèse GORE TIGRIS ne constitue pas une alternative aux protocoles d'anticoagulothérapie peropératoires et postopératoires choisis par le chirurgien.

L'implantation de GORE TIGRIS doit être réalisée en conformité avec les indications détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Sélection de la taille des dispositifs

Diamètre du dispositif (mm)	Diamètre du vaisseau (mm)	Taille de la Gaine d'introduction (F)	Diamètre du guide	Diamètre du ballonnet (mm)
5	4,0 - 4,7	6	0,035" (0,889 mm)	5,0
6	4,8 - 5,5	6		6,0
7	5,6 - 6,5	6		7,0
8	6,6 - 7,5	7		8,0

L'endoprothèse n'est pas conçue pour être repositionnée, une fois le déploiement commencé. Le stent ne doit pas être dilaté avec un ballonnet plus long que la longueur de stent indiquée.

Matériel nécessaire à l'usage de l'endoprothèse GORE TIGRIS

- Stent GORE TIGRIS
- Guide ou cathéter avec marqueurs (pour mesure étalonnée de référence)

- Seringue remplie de sérum physiologique hépariné
- Gaine d'introduction de taille appropriée
- Guide approprié [un guide de 0,035 po (0,889 mm) de diamètre est recommandé]
- Un guide dont la longueur est au moins deux fois celle du cathéter porteur de l'endoprothèse GORE TIGRIS
- Cathéters à ballonnet pour angioplastie et accessoires appropriés
- Cathéters de diagnostic et accessoires appropriés

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 46,5, 03/05/2017), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur », « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	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
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDAF003	Dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDPF009	Recanalisation de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDPF006	Recanalisation de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse couverte, par voie artérielle transcutanée
EDPF001	Recanalisation de l'artère iliaque interne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDAF006	Dilatation intraluminale de l'artère iliaque interne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
ECPF005	Recanalisation de l'artère subclavière en amont de l'ostium de l'artère vertébrale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
ECAF001	Dilatation intraluminale d'une artère du membre supérieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
ECPF002	Recanalisation d'une artère du membre supérieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

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 2016, la ligne générique des implants endovasculaires a été révisée et l'évaluation des performances et la tolérance des endoprothèses vasculaires réalisée par la HAS, a permis d'identifier les situations cliniques dans lesquelles leur utilisation est optimale.

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.

Pour le traitement des lésions symptomatiques du membre supérieur, de l'aorte sous-diaphragmatique et du membre inférieur (occlusions, sténoses, dissections, dissections, anévrismes, fistules, ruptures) les indications retenues¹ étaient les suivantes :

- Occlusion chronique (pose d'endoprothèse périphérique de 1ère intention discutée en fonction de la lésion : complexité, longueur, calcification, localisation)
- Sténose résiduelle significative post-angioplastie (complications après dilatation : dissections, recoil)
- Resténose significative (prolifération intimale)
- Dissection, occlusion (complications après dilatation, traumatismes vasculaires non hémorragiques)

Les données attendues pour l'évaluation d'un nouveau dispositif étaient les suivantes :

- d'une part des données techniques caractérisant les avantages de la nouvelle endoprothèse par rapport aux endoprothèses existantes
- des données cliniques pour toute nouvelle endoprothèse sollicitant une inscription sous nom de marque en fonction du stade clinique étaient :
 - au stade claudication intermittente un essai contrôlé randomisé. Les critères d'évaluation sont l'amélioration clinique (évolution dans l'échelle de Rutherford, le périmètre de marche). La durée de suivi doit être supérieure à 2 ans.
 - Au stade ischémie critique, le critère de jugement principal doit être la guérison de l'ulcère. La durée de suivi est 1 an.

Des données concernant le taux de fracture, de resténose ainsi que le taux de revascularisation de la lésion cible doivent être fournis.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Cinq études ont été fournies :

- L'étude de Parthipun² et al prospective, monocentrique, non comparative
- L'étude française Sibe³ et al rétrospective, multicentrique, non comparative
- L'essai contrôlé, randomisé, multicentrique comparant l'endoprothèse GORE TIGRIS à une endoprothèse nue (rapport d'étude).
- L'étude de Battaglia⁴ et al, rétrospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance de GORE TIGRIS chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (stade de Rutherford 3 à 6) associée à une lésion au niveau fémoro-poplitée. Entre septembre 2012 et mai 2015, 27 patients étaient inclus. La durée de suivi moyenne était de 17,8 (2 – 32 mois) mois. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Piorkowski^{5, 6} et al, rétrospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance de GORE TIGRIS chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs associée à une lésion au niveau fémoro-poplitée. Entre décembre 2011 et novembre 2012, 32 patients étaient inclus. La

¹ Avis de la Commission du 22/03/2016 relatif aux implants endovasculaires dit stent aortique , rénal, iliaque ou fémoral. HAS 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/avis_du_22_mars_2016_implant_endovasculaire_dit_stent_aortique_renal_iliaque_ou_femoral.pdf [consulté le 18/05/2017]

² Parthipun A, Diamantopoulos A, Kitrou P, Padayachee S, Karunanithy N, Ahmed I, et al. Use of a New Hybrid Heparin-Bonded Nitinol Ring Stent in the Popliteal Artery: Procedural and Mid-term Clinical and Anatomical Outcomes. Cardiovascular and interventional radiology. 2015;38(4):846-54.

³ Sibé M, Kaladji A, Boirat C, Cardon A, Chaufour X, Bossavy JP, Saint-Lebes B. French multicenter experience with the GORE TIGRIS Vascular Stent in superficial femoral and popliteal arteries. J Vasc Surg. 2017 May;65(5):1329-1335.

⁴ Battaglia G, Turiano SA, Tringale R, Sabatino E, Monaca V. Short- and medium-term results in femoral-popliteal obstructive disease treated with Gore® Tigris® stent. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016;23(1):5-9.

⁵ Piorkowski M, Freitas B, Schmidt A, Braunlich S, Ulrich M, Schuster J, et al. The use of the GORE(R) TIGRIS(R) Vascular Stent with dual component design in the superficial femoral and popliteal arteries at 6 months. The Journal of cardiovascular surgery. 2013;54(4):447-53.

⁶ Piorkowski M, Freitas B, Steiner S, Botsios S, Bausback Y, Scheinert D, et al. Twelve-month experience with the GORE(R) TIGRIS(R) Vascular Stent in the superficial femoral and popliteal arteries. The Journal of cardiovascular surgery. 2015;56(1):89-95.

durée de suivi moyenne était de 418 (381 – 502) jours. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.

❶ L'étude de Parthipun, et al/ prospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance de GORE TIGRIS chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade claudication intermittente ou ischémie critique (stade de Rutherford 3 à 6) associée à une lésion occlusive au niveau de l'artère poplitée. Entre aout 2012 et mars 2014, 48 patients (50 membres, 54 endoprothèses GORE TIGRIS implantées) étaient traités. La durée de suivi moyenne était de $11,8 \pm 0,8$ mois. Les lésions traitées étaient des sténoses (13/50 (26%)) et occlusions (37/50 (74 %)) des artères fémorales superficielles (50%) et poplitées (50%). 29 patients avaient un stade de Rutherford de 5 et 4 un stade de Rutherford de 6. Cinquante patients ont présenté un succès procédural. A 1 an de suivi, 2 patients (âgés de plus de 90 ans) ont subi une amputation au-dessus du genou du membre inférieur et 6 patients ont eu une occlusion du stent, majoritairement asymptomatique. Une resténose intra-stent ($\geq 50\%$) était mise en évidence chez 14 patients. Compte tenu de la méthodologie de cette étude les résultats sont exploratoires.

Tableau 2 : Estimation de Kaplan Meier à 6 mois et 12 mois

Résultats	6 mois %	12 mois %
Sauvetage du membre	$95,8 \pm 2,9$	$95,8 \pm 2,9$
Taux de survie	$93,5 \pm 3,6$	$90,9 \pm 4,4$
Perméabilité primaire	$95,0 \pm 3,5$	$69,5 \pm 10,2$
Survie sans amputation	$89,7 \pm 4,4$	$87,0 \pm 5,0$
Resténose intra-stent	$10,4 \pm 5,0$	$51,4 \pm 10,1$
Absence de revascularisation de la lésion cible	$95,7 \pm 3,0$	$86,1 \pm 5,9$

❷ L'étude de Sibe et al/ rétrospective, multicentrique (3 centres français) avait pour objectif de rapporter l'efficacité et la tolérance à 2 ans de GORE TIGRIS chez des patients ayant une AOMI au stade claudication intermittente ou ischémie critique (stade de Rutherford ≥ 2) associé à une occlusion ou une sténose $> 70\%$ de l'artère fémoro-poplitée. Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire à 2 ans défini par un pic de vélocité systolique $< 2,5$. Aucune hypothèse n'était formulée a priori.

Entre juillet 2012 et décembre 2015, 215 patients (239 lésions) étaient traités avec GORE TIGRIS : 114 patients étaient claudicant, 119 avaient une douleur de décubitus et 71 avaient une atteinte tissulaire. Les caractéristiques des patients et des lésions sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et des lésions à l'inclusion

Caractéristiques des patients	N=215
Hommes, n	145/214 (68%)
Femmes, n	69/214 (32%)
Age moyen, ans $\pm$ SD (min-max)	$74,1 \pm 11,7$ (49-102)
Classification de Rutherford	
- 3	114/233 (49%)
- 4	48/233 (21%)
- 5	67/233 (29%)
- 6	4/233 (2%)
Localisation de la lésion	
- Artère fémorale superficielle	141/239 (59%)
- Artère poplitée	98/239 (41%)
Type de lésion	
- Sténose	196/221 (89%)
- Occlusion totale	25/221 (11%)
Longueur moyenne de la lésion, mm (min-max)	86,8 (30-360)
Diamètre de référence moyen du vaisseau, mm (min-max)	5,2 (4,3-7,1)

Les indications pour la mise en place d'une endoprothèse étaient les suivantes (en nombre de lésions (n = 239)) :

- Dissection : 27 (14 %) patients,
- Recoil : 9 (5 %),
- Sténose : 135 (69 %),
- Thrombose : 25 (12 %)
- Données manquantes : 43

Le pourcentage de sténose était en moyenne de 85 % et une calcification était observée dans 82,3 % des cas (seuls les pourcentages sont fournis).

Les patients ayant une AOMI au stade 5 et 6 avaient tous des lésions multifocales et étaient traités par angioplastie pour les lésions sous le genou.

Les données d'imagerie disponibles pour évaluer la perméabilité sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données d'imagerie disponibles

Suivi	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Données d'imagerie disponibles (patients)	177/215	141/215	109/215	63/215	49/215

- Perméabilité primaire

La perméabilité à 24 mois était de 67 % IC95 % [54 % - 77 %].

L'évolution de la perméabilité primaire à 3 mois, 6 mois 12 mois 18 mois et 24 mois est décrite dans le tableau 5.

Tableau 5 : Perméabilité primaire et secondaire, resténose (étude Sibé et al)

Critère de résultat	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Perméabilité primaire	97% [94-99%]	93% [88-96%]	82% [74-87%]	N/D	67% [54-77%]
Perméabilité primaire assistée	N/D	97% [93-99%]	95% [90-97%]	N/D	85% [71-92%]
Perméabilité secondaire	N/D	100%	N/D	N/D	99%
Resténose significative	5	11	25	30	32

Le taux de survie estimée par la méthode de Kaplan –Meier à 24 mois était de 92 %.

- Tolérance

Les principaux événements indésirables sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Évènements indésirables rapportés dans l'étude Sibé et al

Description de l'évènement	N patients (%)
Mortalité toutes causes à 30 jours	2/215 (1%)
Mortalité toutes causes au dernier suivi, dont :	7/215 (3,3 %)
• Liées au dispositif ou à la procédure	0 (0%)
• Embolie pulmonaire	1/215 (1%)
• Suites d'une chirurgie cardiaque	1/215 (1%)
• Insuffisance cardio-respiratoire	1/215 (1%)
• Cancer	1/215 (1%)
• Amputation majeure bilatérale	1/215 (1%)
• Cause inconnue	2/215 (1%)
Amputations majeures*	2/215 (1%)
Amputations mineures**	6/215 (2,7 %)

*1 patient avec une amputation bilatérale

** liées à une évolution des troubles trophiques en dépit d'un résultat satisfaisant de la revascularisation et des soins locaux

Compte tenu de la méthodologie de cette étude les résultats sont exploratoires.

❶ L'étude PCE 09-02 prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'endoprothèse GORE TIGRIS à l'endoprothèse auto-expansible nue Bard LifeStent chez des patients ayant une AOMI associée à des lésions athéroscléreuses de novo ou des resténoses de longueur ≤ 24 cm au niveau de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée distale.

Le critère de sécurité était l'absence d'événement indésirable majeur ⁷ (EIM) dans les 30 jours suivants l'implantation de l'endoprothèse. L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à démontrer la non infériorité de GORE TIGRIS par rapport à l'endoprothèse Bard LifeStent avec un seuil de non infériorité fixé à 12 %, une puissance de 80 %.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité ⁸ à 12 mois. L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité visait à démontrer la non infériorité de GORE TIGRIS par rapport à l'endoprothèse Bard LifeStent avec un seuil de non infériorité fixé à 19 %, une puissance de 80 %.

Entre mai 2012 et juin 2014, 274 patients étaient inclus, 7 patients étaient jugés par le comité de surveillance (Data Safety Monitoring Board (DSMB)) comme non éligibles en raison d'une violation du protocole qui pourrait affecter les critères de jugement principaux. La population en perprotocole (PP) était donc de 267 patients. Les angiographies étaient évaluées par 2 corelab indépendants.

La durée prévue de suivi était de 36 mois. Les données sont disponibles jusqu'à 24 mois. Le suivi des patients est décrit dans le tableau 7.

Tableau 7 : Suivi réalisé chez les patients à 24 mois.

	GORE TIGRIS	LIFESTENT	TOTAL
Patients éligibles	197	70	267
Nombre de patients sortis de l'essai			
avant 30 jours			
avant 6 mois			
avant 1 an			
avant 36 mois			
Nombre de patient ayant effectué leur visite de suivi			
à 30 jours			
à 6 mois			
à 1 an			
à 2 ans			

Les caractéristiques des patients et des lésions étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. Elles sont décrites dans le résumé tabulé.

Le nombre de dispositifs implantés avec succès était de :

- GORE TIGRIS (n = 197 patients),
- LIFESTENT (n = 100 patients).

- Tolérance

- Événements indésirables majeurs

Le pourcentage de patients absence d'événements indésirables graves est décrit dans le tableau 8. La non-infériorité de GORE TIGRIS par rapport à l'endoprothèse LIFESTENT est démontrée dans la population per-protocole pour le critère de jugement principal de sécurité.

⁷ Les EIG étaient définis par le décès, la revascularisation de la lésion cible et l'amputation au-dessus du métatarse de la jambe traitée.

⁸ La perméabilité primaire était définie comme l'absence de revascularisation du vaisseau cible (TLR), (incluant l'extrémité proximale et distale), l'absence de resténose défini par un ratio du pic de vélocité systolique (PSVR) ≤ 2,5 mesuré par échographie Doppler en couleur. Les données d'imagerie étaient évaluées par 2 laboratoires d'analyse indépendant (Core Lab)

Tableau 8 : Résultats du critère de jugement principal de sécurité (analyse en per-protocole)

Paramètres	Patients (N=257)		Non-infériorité Valeur de p
	GORE TIGRIS	LIFESTENT	
Absence d'EIM dans les 30 jours			
- Oui			
- IC à 95%			

Dans le groupe TIGRIS, 1 revascularisation du vaisseau cible (TVR) était effectuée le jour de la procédure afin de traiter une complication procédurale⁹.

► Mortalité

Vingt patients sont décédés au moment du gel de la base : 17 (8,6 %) dans le groupe GORE TIGRIS et 3 patients (2,8 %) dans le groupe LIFESTENT. Aucun des décès n'étaient liés au dispositif ou à la procédure après évaluation par le DMSB. Les causes de décès étaient les suivantes : infarctus du myocarde (4 cas), cardiomyopathie ischémique (2 cas), insuffisance cardiaque aiguë (2 cas), insuffisance cardiaque chronique (1 cas), cancer du rein (1 cas), arrêt cardiaque (3 cas), fibrillation ventriculaire (1 cas), choc septique (1 cas), maladie coronarienne (2 cas), ischémie périphérique (1 cas), accident vasculaire cérébral (1 cas), autre (1 cas) ;

► Événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif médical

Vingt-trois événements étaient des « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », 6 étaient des « lésions, intoxications et complications liées aux procédures », 6 des « affections vasculaires ».

Les principaux événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure à 1 an sont décrits dans le tableau 11.

► Fracture de stent

18 fractures de stents ont été rapportées dans le groupe LIFESTENT à 12 mois (n = 52) et aucune dans le groupe TIGRIS (n = 158).

- Efficacité

► Perméabilité primaire

Le taux de perméabilité primaire à 12 mois est décrit dans le tableau 9. La non-infériorité de GORE TIGRIS par rapport à l'endoprothèse LIFESTENT est démontrée dans la population per-protocole pour le critère de jugement principal d'efficacité.

Tableau 9 : Perméabilité primaire à 1 an (analyse en per protocole)

Paramètres	Patients (N=257)		Non-infériorité Valeur de p
	TIGRIS	LIFESTENT	
Perméabilité primaire à 12 Mois			
- Oui			
- IC à 95%			

► Critères d'efficacité secondaire

Les principaux critères d'efficacité sont décrits dans le tableau 10.

⁹ Après déploiement de GORE TIGRIS, une occlusion de l'artère poplitée était mise en évidence au-dessus du genou mais à distance des bords de l'end prothèse. Un guide était passé à travers l'occlusion pour restaurer le flux et un angioplastie par ballon prophylatique était réalisée.

Tableau 10 : Critères secondaire d'efficacité

Paramètres	TIGRIS	LIFESTENT
Succès procédural¹⁰		
- Oui		
- Non		
Succès technique		
- Oui		
- Non		
Absence de revascularisation du vaisseau cible à 12 mois (estimation de Kaplan – Meier)		
- Nombre d'évènements cumulés		
- Probabilité de survie ((IC 95%)		
Absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois (estimation de Kaplan – Meier)		
- Nombre d'évènements cumulés		
- Probabilité de survie ((IC 95%)		
Amélioration de la classification de Rutherford ≥ 1 à 12 mois par rapport à l'inclusion		
- Oui		
IPS à 12 mois		
- Moyenne ± SD [Min-Max]		
Perte de perméabilité secondaire à 12 mois (estimation de Kaplan – Meier)		
- Nombre d'évènements cumulés		
- Probabilité de survie ((IC 95%)		

IPS : index cheville bras

¹⁰ Mise en place du dispositif avec une sténose résiduelle < 30 % sans évènement indésirable grave (décès, AVC, infarctus du myocarde, revascularisation chirurgicale, embolisation distale significative de la jambe traitée ou thrombose du vaisseau se produisant après ou non traité avec succès durant la procédure)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Tableau 11 : événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure

T	Per procédure		Procédure -30 jours		31 jours – 6 mois		213 – 410 jours 1 an		411 -775 jours 2 ans	
	TIGRIS	LIFESTENT	TIGRIS	LIFESTENT	TIGRIS	LIFESTENT	TIGRIS	LIFESTENT	TIGRIS	LIFESTENT
N										
Nombre d'événements										
Hématome au site de ponction										
Hémorragie au site de ponction										
Fracture du dispositif										
Resténose du stent										
Occlusion du stent										
Pseudoanévrisme										
Complication procédurale										
Perforation										
Fistule artérioveineuse										
Claudication Intermittente										

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

Entre janvier 2012 et novembre 2016, [REDACTED] dispositifs GORE TIGRIS ont été implantés dans le monde. Durant cette période, 107 incidents ont été rapportés. Ces données sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Données de matériovigilance France et Internationales

	Total France	Total Monde
Nombres d'unités commercialisées sur la période observée	[REDACTED]	[REDACTED]
Nombre de dispositifs impliqués dans un incident	8	31
Nombre total d'incidents rapportés	23	107
Proportion d'incidents rapportés	25 / [REDACTED] (%)	107 / [REDACTED] (%)
Type d'incidents rapportés		
- Déploiement partiel	5 ([REDACTED] %)	19 ([REDACTED] %)
- Plicature en Z de l'endoprothèse ou du cathéter	4 ([REDACTED] %)	13 ([REDACTED] %)
- Rupture de la ligne de déploiement	3 ([REDACTED] %)	10 ([REDACTED] %)
- Plicature du cathéter	3 ([REDACTED] %)	10 ([REDACTED] %)
- Procédure endovasculaire supplémentaire nécessaire	1 ([REDACTED] %)	7 ([REDACTED] %)
- Difficultés de retrait du cathéter	1 ([REDACTED] %)	
- Plicature du cathéter près de la poignée / du détenteur	1 ([REDACTED] %)	6 ([REDACTED] %)
- Échec du déploiement initial : l'implant reste dans la gaine d'introduction	2 ([REDACTED] %)	6 ([REDACTED] %)
- Sténose	1 ([REDACTED] %)	3 ([REDACTED] %)
- Retrait du dispositif	1 ([REDACTED] %)	3 ([REDACTED] %)
- Échec cause par la gaine d'introduction	1 ([REDACTED] %)	2 ([REDACTED] %)
- Difficultés d'avancée du cathéter, sans cause identifiée	1 ([REDACTED] %)	1 ([REDACTED] %)
- Autre (pseudoanévrisme)	1 ([REDACTED] %)	1 ([REDACTED] %)
- Décès	0 ([REDACTED] %)	0 ([REDACTED] %)
- Conversion chirurgicale		4 ([REDACTED] %)
- Occlusion du dispositif non spécifique		4 ([REDACTED] %)
- Échec du déploiement - information insuffisante		2 ([REDACTED] %)
- Dispositif difficile à avancer en raison de la sténose du vaisseau		1 ([REDACTED] %)
- Mauvaise manipulation ou utilisation non conforme		1 ([REDACTED] %)
- Echec pour avancer le cathéter en raison de la sténose du vaisseau		1 ([REDACTED] %)
- Amputation		1 ([REDACTED] %)
- Déplacement du dispositif au cours du déploiement		1 ([REDACTED] %)
- Douleur		1 ([REDACTED] %)
- Difficulté pour avancer le cathéter – sans cause identifiée		1 ([REDACTED] %)
- Difficulté pour retirer le cathéter		1 ([REDACTED] %)
- Séparation distale de la pointe / détachement du cathéter		1 ([REDACTED] %)
- Cause indéterminée		1 ([REDACTED] %)
- Dissection d'un ou plusieurs vaisseaux		1 ([REDACTED] %)

Trois études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'endoprothèse GORE TIGRIS chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade claudication intermittente ou ischémie critique ont été retenues. L'étude internationale, multicentrique, prospective, incluant 267 patients avec un suivi jusqu'à 24 mois a comparé GORE TIGRIS à une endoprothèse nue auto-expansible LIFESTENT chez des patients ayant une AOMI imputable à des lésions fémoro-poplitées (≤ 24 cm) au-dessus du genou. Le critère de jugement principal était un critère angiographique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Lésions des membres inférieurs

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{11, 12, 13} :

- Au stade claudication intermittente
 - de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
 - de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
 - d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

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.

- stade clinique

La revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée en cas de claudication qu'après échec d'au moins 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou plus précocement en cas de lésion proximale invalidante ou menaçante.

Au stade d'ischémie critique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine), le membre doit être impérativement revascularisé.

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 prothétiques.

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfique/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.

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

¹¹ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹² Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹³ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Lésions des membres supérieurs

Une revascularisation est indiquée chez les patients symptomatiques. Le traitement endovasculaire est envisagé comme traitement de première intention des lésions athéromateuses symptomatiques des extrémités supérieures¹⁴.

La chirurgie doit être considérée après échec du traitement endovasculaire chez les patients à faible risque chirurgical. Une revascularisation peut être discutée chez des patients asymptomatiques en cas de pontage mammo-coronarien ancien ou futur ou pour surveiller la pression artérielle chez des patients ayant une occlusion bilatérale des artères des membres supérieurs.

En conclusion, le traitement endovasculaire avec pose d'une endoprothèse a un intérêt dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres, notamment chez les patients symptomatiques ayant une AOMI imputable à des lésions fémoro-poplitées (≤ 24 cm) au-dessus du genou ainsi que des lésions des membres supérieurs.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse GORE TIGRIS est établi chez les patients ayant des lésions symptomatiques des membres inférieurs.

De plus, conformément aux conclusions du rapport « implants endovasculaires » et malgré l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients ayant des lésions symptomatiques des membres supérieurs, GORE TIGRIS a un intérêt thérapeutiques dans ces indications.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Lésions des membres inférieurs

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.

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 an⁸.

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

¹⁴ European Society of Cardiology, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Eur Heart J 2011;32(22):2851-906.

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.

Lésions des membres supérieurs

Les lésions athéromateuses des membres supérieurs sont principalement localisés dans l'artère sous-clavière et le tronc brachocéphalique.

L'AOMI et les lésions des membres supérieures symptomatiques 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

Lésions 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.

Lésions des membres supérieurs

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible

04.2.3. IMPACT

L'endoprothèse GORE TIGRIS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'endoprothèse GORE TIGRIS a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies artérielles occlusives.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse GORE TIGRIS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes : Traitement des lésions symptomatiques des membres inférieurs et des membres supérieurs :

- Occlusion chronique,
- Sténose résiduelle significative post-angioplastie,
- Resténose significative,
- Dissection, occlusion».

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

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

Le nombre d'endoprothèse doit être adapté à la longueur et l'espacement des lésions. Il est difficile de définir un nombre d'endoprothèse maximum. Cependant un nombre limite de 3 endoprothèses par segment vasculaire semble être un maximum.

Le nombre d'endoprothèse doit tenir compte de la bilatéralité des lésions.

L'utilisation des endoprothèses doit respecter les conditions générales concernant l'environnement des salles interventionnelles vasculaires : locaux et équipement radiologique (utilisation d'une angiographie numérisée avec soustraction), personnel et organisation.

La prise en charge des endoprothèses auto-expansibles ne doit pas exclure celle des implants de pontage. Plusieurs endoprothèses auto-expansibles peuvent être utilisés au cours de la même intervention.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les autres endoprothèses auto-expansibles nues inscrites sur la LPPR

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats de l'étude **PCE 09-02** prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant GORE TIGRIS montrent la non-infériorité sur la perméabilité primaire à 1 an ainsi que sur le nombre d'évènements indésirables majeurs à 30 jours par rapport à l'endoprothèse nue auto-expansible LIFESTENT

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de l'endoprothèse nue auto-expansible avec une surface interne recouverte d'héparine porcine GORE TIGRIS par rapport aux endoprothèses nues auto-expansibles inscrites sur la LPPR dans le traitement des lésions symptomatiques des membres inférieurs et des membres supérieurs :

- Occlusion chronique,
- Sténose résiduelle significative post-angioplastie,
- Resténose significative,
- Dissection, occlusion».

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant à la population des patients ayant des lésions symptomatiques des membres inférieurs et des membres supérieurs (occlusion chronique, sténose résiduelle significative post-angioplastie, resténose significative, dissection, occlusion).

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

L'analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour l'année 2015 est la suivante:

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	Nombres Procédures
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	10 701
EEAF002	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	2 981
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	16 308
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	4 123
EDAF003	Dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	15 037
EDPF009	Recanalisation de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 272
EDPF006	Recanalisation de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe avec pose d'endoprothèse couverte, par voie artérielle transcutanée	508
EDPF001	Recanalisation de l'artère iliaque interne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	109
EDAF006	Dilatation intraluminale de l'artère iliaque interne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	696
ECPF005	Recanalisation de l'artère subclavière en amont de l'ostium de l'artère vertébrale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	130
ECAF001	Dilatation intraluminale d'une artère du membre supérieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	636
ECPF002	Recanalisation d'une artère du membre supérieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	100
Total		52 601

La population cible de GORE TIGRIS dans les indications retenues est au maximum de 53 000 patients par an.

Référence	Etude PCE 09-02 – Evaluation of the GORE TIGRIS Vascular Stent in the Treatment of Atherosclerotic Lesions of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries Rapport d'étude
Type de l'étude	Essai randomisé contrôlé multicentrique en ouvert
Date et durée de l'étude	Mai 2012 à Juin 2014
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse GORE TIGRIS dans le traitement de lésions athéroscléreuses de-novo de longueur ≤ 24 cm au niveau de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée chez les patients souffrants d'AOMI.
METHODE	
Critères d'inclusion	- Classification de Rutherford : 2-4 - Index de pression systolique (IPS $\leq 0,9$). La mesure de l'IPS peut être remplacée par une mesure de l'IPS cheville-bras (TBI $\leq 0,7$) en cas de calcinose médiale trop importante. - Age > 21 ans - Patient ou tuteur légal en état de fournir un consentement éclairé par écrit - Espérance de vie raisonnable estimée au minimum à 12 mois après l'intervention - Patient de sexe masculin ou de sexe féminin infertile ou suivant une contraception contrôlée et efficace - Capacité complète à participer aux visites de suivi requises par le protocole de l'étude - Critères angiographiques à remplir par le patient pour être inclus dans l'étude - Lésion de novo ou resténose de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée dont la longueur cumulée est inférieure à 24 cm avec une ou plusieurs régions où la lumière est diminuée d'au moins 50%. La lésion doit être localisée dans la région commençant approximativement 1 cm en dessous l'artère fémorale profonde et finissant approximativement 1 cm au-dessus de l'échancrure intercondylienne. - Diamètre de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée comprise entre 4,0 et 6,5 mm. - Preuve angiographique d'au moins 1 artère tibiale perméable (sténose $< 50\%$) depuis la base de la cheville ne nécessitant un traitement au moment de la procédure ou dans les 12 mois suivant le recrutement - Le guide de l'endoprothèse doit traverser avec succès la totalité de la lésion à travers la lumière du vaisseau distal La lésion a été pré-dilatée avant le déploiement de l'endoprothèse comme requis dans le protocole de l'étude.
Critères de non inclusion	- Patients inclus dans le protocole clinique d'une autre étude - Antécédent d'accès vasculaire/cathétérisme de la jambe cible dans les 30 jours précédents l'inclusion dans l'étude - Antécédents de traitements de l'artère fémorale superficielle ou de l'artère poplitée par voie endovasculaire ou chirurgicale - Autre maladie aorto-iliaque influençant le flux sanguin - Autre maladie ipsilatérale, fémoro-poplitée ou tibiale, en dehors de la

	lésion à traiter, nécessitant une intervention - Anévrisme artériel dans la jambe à traiter - Comorbidités pouvant impacter l'adhérence au protocole de l'étude - Maladie obstructive ou occlusive non-athéromateuse - Créatinine > 2,5 mg/dl - Amputation au-dessus du métatarse à la suite d'une maladie vasculaire, au niveau de la jambe cible - Septicémie ou infection non contrôlée - Contre-indication au traitement par antiplaquettaire ou anticoagulant, incluant l'allergie à l'héparine ou un historique de thrombo-cytopenie induite par l'héparine, ou la présence d'anticorps PF4. - Plaquettes < 80,000 UI/μl - Antécédents de coagulopathie - Participation à une autre étude de recherche clinique pouvant compromettre l'évaluation des critères de jugement de cette étude Tout autre facteur identifié par l'Investigateur susceptible de disqualifier le patient en vue de sa participation à l'étude
Cadre et lieu de l'étude	33 centres aux États-Unis d'Amérique et 3 centres en Europe
Produits étudiés	Groupe expérimental : GORE TIGRIS Groupe contrôle : Bard LifeStent
Critère de jugement principal	- Critère d'efficacité : Perméabilité primaire à 12 mois. La perméabilité primaire était définie comme l'absence de resténose ou de revascularisation de la lésion cible documentée par échographie Doppler en couleur. Les données d'imagerie étaient évaluées par un laboratoire d'analyse indépendant (Core Lab) après anonymisation - Critère de sécurité : absence d'événement indésirable grave¹⁵ (EIG) dans les 30 jours suivants l'implantation de l'endoprothèse.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Absence d'EIG à 24 et 36 mois - Succès procédural : implantation réussie de l'endoprothèse avec une sténose résiduelle < 30% sans EIG aigus (dans les 48 heures) définis par : décès, AVC, infarctus du myocarde, revascularisation chirurgicale d'urgence, embolisation distale significative dans la jambe traitée ou thrombose du vaisseau cible après la procédure ou traité sans succès au cours de la procédure - Succès technique : endoprothèse implantée avec succès au niveau de la lésion cible - Absence de revascularisation du vaisseau cible - Absence de revascularisation de la lésion cible - Amélioration de la classification de Rutherford ≥ 1 - IPS - Perte de perméabilité primaire - Perte de perméabilité primaire après 1er geste Perte de perméabilité secondaire
Taille de l'échantillon	La taille d'échantillon de l'étude a été calculée en se basant sur l'analyse prévue du critère principal d'efficacité et de sécurité, à savoir respectivement le taux de perméabilité primaire à 12 mois et l'absence d'événement indésirable grave (EIG) dans les 30 jours suivants l'implantation de l'endoprothèse. Une différence du taux de perméabilité primaire à 12 mois de 19% par rapport au groupe contrôle a été considérée pour définir la borne de non-infériorité. En supposant la non-

¹⁵ Les EIG étaient définis par le décès, la revascularisation de la lésion cible et l'amputation au-dessus du métatarse de la jambe traitée.

	infériorité de GORE TIGRIS par rapport à ce groupe, un test unilatéral au seuil alpha de 5% pour une puissance fixée à 80% nécessitait 269 patients dans l'essai (répartition 3:1).
Méthode de randomisation	Randomisation 3 : 1 (GORE TIGRIS : Bard LifeStent)
Méthode d'analyse des résultats	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	perméable(s) dans le lit vasculaire d'aval			
	• 1			
	• 2			
	• 3			
	Calcification			
	Aucune			
	faible			
	Modérée			
	Sévère			
	Diamètre moyen de la sténose (%)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Paramètres	Patients (N=257)		Non-infériorité Valeur de p
		TIGRIS	LifeStent	
	Absence d'EIG dans les 30 jours	N=188	N=69	
	- Oui			
	- IC à 95%			
	Perméabilité primaire à 12 Mois	N=170	N=64	
	- Oui			
	- IC à 95%			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Paramètres	TIGRIS	LifeStent	
	Succès procédural			
	- Oui			
	- Non			
	Succès technique			
	- Oui			
	- Non			
	Absence de revascularisation du vaisseau cible à 12 mois			
	- Nombre d'évènements cumulés			
	- Probabilité de survie ((IC 95%))			
	- Censures			
	Absence de revascularisation de la lésion cible à 12 mois			
	- Nombre d'évènements cumulés			
	- Probabilité de survie ((IC 95%))			
	- Censures			
	Amélioration de la classification de Rutherford ≥ 1 à 12 mois			
	- Oui			
	IPS à 12 mois			
	- Moyenne ± SD [Min-Max]			
	Perte de perméabilité primaire après 1er geste à 12 mois			
	- Nombre d'évènements cumulés			
	- Probabilité de survie ((IC 95%))			
	Perte de perméabilité secondaire à 12 mois			
	- Nombre d'évènements cumulés			
	- Probabilité de survie ((IC 95%))			
Effets indésirables	Décrire les événements et effets indésirables pertinents dans chaque groupe et entre les groupes			

ANNEXE 2 CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE ET DE RUTHERFORD

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades¹⁶ :

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

¹⁶ 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, 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.