

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 juillet 2017

complétant l'avis du 04 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 11/07/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 11/07/2017

CONCLUSIONS

ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel)

Demandeur : COOK France (France)

Fabricant : Cook Medical Incorporated (États-Unis)

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

Indications retenues :	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. – l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie
Comparateurs retenus :	Endoprothèses nues

Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des autres références de l'endoprothèse périphérique à élution de paclitaxel ZILVER PTX

Données analysées :	Les nouvelles références correspondent à un complément de gamme de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX. Ces nouvelles références correspondent à l'ajout d'une nouvelle longueur de 14 cm. Six publications sont fournies dans le dossier. Compte tenu de leur méthodologie et du caractère non spécifique de ces études aux nouvelles références de ZILVER PTX, celles-ci n'ont pas été retenues. Selon le demandeur, entre le 1er avril 2016 et le 31 janvier 2017, [REDACTED] unités de ZILVER PTX ont été distribuées dans le monde. Au total, 175 évènements indésirables ont été déclarés. Les conclusions de la CNEDiMTS du 04 octobre 2016 relatives à l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX s'appliquent aux nouvelles références ZILVER PTX. Ces références sont ajoutées aux références retenues dans l'avis du 04 octobre 2016
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire 65 à 97% des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS maintien sa demande de transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée, telle qu'elle a été formulée dans l'avis du 4 octobre 2016. Cette étude aura pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie. Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients. L'évaluation de ces résultats pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.
Population cible :	Environ 8 000 patients

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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr (système d'introduction de 80 cm de longueur ou 125 cm).

	Cathéters de 80 cm de long
Longueur de l'endoprothèse	140 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-80-5.0-140-PTX
Diam.6,0 mm	ZISV6-35-80-6.0-140-PTX
Diam.7,0 mm	ZISV6-35-80-7.0-140-PTX
	Cathéters de 125 cm de long
Longueur de l'endoprothèse	140 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-125-5.0-40-PTX
Diam.6,0 mm	ZISV6-35-125-6.0-40-PTX
Diam.7,0 mm	ZISV6-35-125-7.0-40-PTX

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Autres références de ZILVER PTX déjà inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 6 septembre 2011 (Journal officiel du 09/09/2011). La date de fin de prise en charge de l'endoprothèse fenêtrée ZILVER PTX est fixée au 30 septembre 2016.

¹ Arrêté du 6 septembre 2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) ZILVER PTX de la société COOK France au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110909&numTexte=27&pageDebut=15203&pageFin=15204 [consulté le 17/03/2015]

Une demande de renouvellement dans les indications préexistantes a été faite en 2016. Le Service Rendu a été jugé suffisant (avis du 04/10/2016)².

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

04 ANALYSE DES DONNÉES

Les nouvelles références correspondent à un complément de gamme de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX.

Ces nouvelles références correspondent à l'ajout d'une nouvelle longueur de 14 cm.

Cinq publications sont fournies dans le dossier :

- L'étude de Tran³ et al, rétrospective, monocentrique incluant 46 patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs imputables à des lésions de l'artère fémorale superficielle, avec un suivi moyen de 11,1 mois
- L'étude de Kang et al, rétrospective, monocentrique incluant 63 patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs imputables à des lésions des artères fémoro-poplitées⁴, avec un suivi moyen de 270,4 jours
- L'étude de Wooster et al, rétrospective, monocentrique incluant 30 patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs imputables à des lésions des artères fémoro-poplitées⁵, avec un suivi moyen de 64 semaines.
- Une analyse en sous-groupe du registre^{6, 7} ZEPHYR (décrit dans l'avis de renouvellement d'inscription du 04 octobre 2016)

Compte tenu de leur méthodologie et du caractère non spécifique de ces études aux nouvelles références de ZILVER PTX, celles-ci n'ont pas été retenues.

L'étude non publiée ZILVER PTX THumbwheel Delivery system clinical study, multicentrique prospective, simple bras n'a pas été retenue dans cet avis compte tenu du caractère non spécifique de cette étude aux références de 14 cm.

Une analyse intermédiaire des résultats de l'étude prospective, multicentrique, post-inscription demandée par la CNEDiMTS sont fournis. Tous les patients nécessitant la mise en place d'une endoprothèse ZILVER PTX pour le traitement d'une maladie vasculaire symptomatique des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou étaient inclus. Cent-vingt patients devaient être inclus. Cent-vingt-sept patients ont été inclus, le recrutement des patients est ainsi terminé.

L'analyse fournie dans le dossier portait sur ■ patients consécutifs recrutés dans ■ centres (parmi les ■ centres ouverts) entre le 18 décembre 2015 et le 29 novembre 2016.

² Avis de la Commission du 04/10/2016 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5101_ZILVER_PTX_\(5101\)_4_octobre_2016_occulte.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5101_ZILVER_PTX_(5101)_4_octobre_2016_occulte.pdf)

³ Tran K. et al. Real World performance of Paclitaxel drug-eluting bare metal stenting (Zilver PTX) for the treatment of Femoropopliteal occlusive disease. Ann Vasc Surg 2017; 38:90-98

⁴ Kang W.Y. et al. A single center experience of Zilver PTX for femoro-popliteal lesions. Cardiovascular Revascularization Medicine 17 (2016) 399-403

⁵ Kang W.Y. et al. A single center experience of Zilver PTX for femoro-popliteal lesions. Cardiovascular Revascularization Medicine 17 (2016) 399-403

⁶ Iida O. et al. Incidence and its characteristics of repetition of reintervention after drug-eluting stent implantation for femoropopliteal lesion. J Vasc Surg 2016; 64:1691-5

⁷ Iida O. et al. The Characteristics of In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in Femoropopliteal Lesions and 1-Year Prognosis After Repeat Endovascular Therapy for These Lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Apr 25;9(8):828-34

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

Ces résultats sont très préliminaires. La Commission attend ainsi les résultats définitifs de cette étude post-inscription.

Selon le demandeur, entre le 1er avril 2016 et le 31 janvier 2017, [REDACTED] unités de ZILVER PTX ont été distribuées dans le monde. Au total, 175 évènements indésirables ont été déclarés et sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : matériovigilance de ZILVER PTX

Type Évènements	N
Resténose avec intervention	100
Fracture de stent avec intervention	5
Occlusion avec intervention	3
Raccourcissement du stent pendant le déploiement	10
Utilisation d'un dispositif périmé (Moderate Risk in DFMEA)	3
Plicature d'un stent dans dispositif et morceau du système d'introduction détaché après retrait forcé (Moderate Risk in DFMEA)	1
Thrombose avec intervention	31
Fracture de stent	5
Séparation du câble de retrait de la gaine du câble de retrait	2
Réaction allergique	3
Hémorragie avec intervention	1
Le dispositif ou une partie du dispositif n'a pas pu être retiré en un morceau (Moderate Risk Rating in QERA)	1
Dysfonctionnement du mécanisme de la poignée pendant le déploiement	1
Pas de dysfonctionnement du dispositif mais l'utilisation du dispositif a conduit à une intervention	1
Déploiement prématuré du stent avec safety lock en place	1
Intervention liée à la procédure	1
Compression du stent avec intervention	1
Infection du stent avec intervention	1
Raccourcissement du stent	2
Erreur utilisateur menant à une blessure importante	1
Décès	1
Total	175

La Commission considère que le service rendu et les indications l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX, tels que définis dans l'avis du 04 octobre 2016, ne sont pas modifiés par l'utilisation de ces nouvelles références.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé recommande par conséquent l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale des nouvelles références de longueur 14 cm sans modification de la date de fin de prise en charge de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif ZILVER PTX.