

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

5 décembre 2017

*Faisant suite à l'examen du 21/11/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/12/2017*

## CONCLUSIONS

**HOT AXIOS**, implant d'apposition biliopancréatique luminal et son système de largage muni d'une fonction d'électrocautérisation.

Demandeur : BOSTON Scientific SAS (France)

Fabricant : BOSTON Scientific Corporation (USA)

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

Indications retenues :	Drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est $\geq 70$ %.
Service Attendu (SA) :	<b>Suffisant</b> , en raison de : - <b>l'intérêt thérapeutique</b> du dispositif chez les patients avec une collection pancréatique de composition majoritairement liquide, pour faciliter le drainage. - <b>l'intérêt de santé publique</b> au vu de la gravité des pathologies concernées (les pseudokystes pancréatiques et les nécroses organisées (WON) étant des pathologies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients) et des alternatives limitées dans certaines situations.
Comparateur retenu :	Prothèses plastiques dites « en double queue de cochon »
Amélioration du SA:	ASA de niveau II
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques</u> portant sur le dispositif AXIOS (version antérieure de HOT AXIOS, non inscrite sur la LPPR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux études prospectives, multicentriques, non comparatives : <ul style="list-style-type: none"> <li>Dans l'étude Shah <i>et al.</i>, l'implantation de la prothèse AXIOS était réalisée sous échoendoscopie dans le drainage transmural des collections de liquide pancréatique chez 33 patients avec pseudokyste pancréatique ou pancréatite nécrosante encapsulée/Walled-Off Necrosis (WON) de taille <math>\geq 6</math> cm et composition liquidienne <math>&gt; 70\%</math>. Le suivi était de 2 mois et 6 mois après le retrait de l'implant.</li> <li>Dans l'étude Water <i>et al.</i>, 66 patients étaient implantés sous échoendoscopie (avec ou sans assistance par fluoroscopie) dont 46 patients avaient un WON (de composition non définie) et 15 patients avaient un pseudokyste pancréatique. Le suivi médian était de 32 jours.</li> </ul> </li> <li>- Deux études rétrospectives monocentrique ou bicentrique, comparatives, non randomisées : <ul style="list-style-type: none"> <li>Une étude Mukai <i>et al.</i> rétrospective, monocentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques <i>versus</i> celles des stents métalliques (dont la prothèse AXIOS) chez 70 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie) ;</li> <li>L'étude Siddiqui <i>et al.</i> rétrospective, bicentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques, des stents métalliques biliaires et AXIOS chez 313 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie). Le suivi était de 6 mois.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Données spécifiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'étude Rinninella <i>et al.</i> rétrospective, multicentrique, qui porte sur 93 patients ayant un WON de plus de 6 cm. Le suivi moyen était de <math>320 \pm 142</math> jours.</li> </ul>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA:	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire incluant <i>a minima</i> un radiologue, un endoscopiste et un chirurgien.</p> <p>Le système HOT AXIOS doit être utilisé par des médecins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- formés aux interventions biliopancréatiques en endoscopie, notamment à la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et à l'échoendoscopie.</li> <li>- ayant réalisé une formation théorique et pratique à la technique d'implantation de HOT AXIOS sur des modèles animaux.</li> </ul> <p>De plus, un compagnonnage est recommandé auprès d'un endoscopiste expérimenté lors des premières procédures (en général les 2 premières procédures).</p>
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective bien conduite, réalisée avec HOT AXIOS dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de ce dispositif en conditions réelles d'utilisation au regard de l'efficacité et des complications après un suivi minimum de 3 mois.
Population cible :	<b>Au maximum, 850 patients par an.</b>

Avis 1 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Référence commerciale	Référence produit	Diamètre des collerettes (mm)	Diamètre de la lumière (mm)	Longueur du collier (mm)	Diamètre externe du Cathéter (Fr)	Longueur du canal opérateur (cm)	Longueur totale du cathéter (cm)
M00553520	HXS0608	14	6	8	9	138	146
M00553530	HXS0808	17	8	8	9	138	146
M00553540	HXS1010	21	10	10	10,8	138	146
M00553550	HXS1510	24	15	10	10,8	138	146

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile (comprend l'implant HOT AXIOS et son système de largage muni de la fonction d'électrocautérisation).

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Le système HOT AXIOS est indiqué pour faciliter le drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique, ou d'une nécrose organisée\* dont la quantité de liquide est  $\geq 70$  %.»

\* Nécrose organisée désignée en anglais : Walled-off necrosis (WON)

Note : La voie biliaire prévue dans le marquage CE ne fait pas l'objet d'une revendication de prise en charge dans cette demande.

### 01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont la chirurgie (chez les patients éligibles) ou le stent plastique tant par l'approche percutanée que par l'approche endoscopique.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Actuellement à la LPPR, les implants pour plastie endocanalaire dits « stents », expansibles, métalliques pour le traitement des affections digestives sont pris en charge sous le code 3184093 de la LPPR.

Et les implants pour plastie endocanalaire dits « stents », non expansibles, non élastiques, non déployables (système de pose compris) sont pris en charge pour le traitement des affections digestives ou urinaires sous le code 3102385 de la LPPR

Le dispositif HOT AXIOS est un implant d'apposition luminale. Actuellement, aucune description générique ne répond à cette définition et aucun dispositif de ce type n'est inscrit sous nom de marque.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

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

### 03.2. DESCRIPTION

Le dispositif endoscopique HOT AXIOS est une prothèse (stent) métallique en nitinol, souple, entièrement recouverte de silicone et auto-expansible, préchargée dans son système de pose et muni d'une fonction d'électrocautérisation.

**La prothèse HOT AXIOS** est un dispositif tubulaire, à usage unique en forme d'os de chien, dotée de collerettes situées aux extrémités du collier de la prothèse. Ces collerettes perpendiculaires assurent la fixation des couches tissulaires et contribuent à éviter la migration de la prothèse.

La prothèse HOT AXIOS est compatible avec une IRM (sous conditions définies dans la notice d'utilisation).

Elle est disponible en 4 diamètres intraluminaux : 4 mm, 8 mm, 10 mm et 15 mm.

Le diamètre de la prothèse anastomotique sera conditionné par le contenu du kyste, notamment par imagerie échodopographique. Dans le cas d'un contenu solide ou nécrotique une prothèse de 15 mm sera choisie, tandis qu'une prothèse de 8 ou 10 mm sera envisagée en cas de contenu liquide.

**Le système de pose** est muni d'une fonction d'électrocautérisation, compatible avec les échodoscopes thérapeutiques dotés d'un canal opérateur de diamètre supérieur ou égal à 3,7 mm.

Le système de pose pour activer sa fonction d'électrocautérisation doit être connecté à un générateur d'électrochirurgie ou à un générateur conforme aux normes CEI 60601-1-2 et CEI 60601-2-2 (ERBE VIO 300D, ERBE ICC 200, ERBE VIO 300S, ERBE VIO 200D).

**Le dispositif HOT AXIOS est une évolution du dispositif AXIOS (version antérieure, non évaluée à ce jour par la CNEDiMTS et non inscrite sur la LPPR).**

La modification apportée est l'intégration de la fonction de cautérisation (pointe conique en céramique) sur l'extrémité du cathéter (dénommée «HOT-AXIOS»).

La cautérisation permet l'avancement transmural du cathéter de la prothèse dans la lumière cible sans dilatation préliminaire du tractus, minimisant ou éliminant les échanges d'instruments sur le fil guide.

Selon le demandeur, les deux dispositifs AXIOS et HOT AXIOS se distinguent par les caractéristiques suivantes :

	AXIOS (1 <sup>ère</sup> génération)	HOT AXIOS (2 <sup>ème</sup> génération)
<b>Implant d'apposition luminale biliopancréatique</b>	L'implant est identique pour les deux plateformes (prothèse en nitinol entièrement recouverte de silicone et autoexpansible en forme d'haltère)	
<b>Système de pose</b>	Non muni de la fonction d'électro-cautérisation (cathéter de pose classique)	Muni de la fonction électrocautérisation
<b>Matériel utilisé au cours de la procédure</b>	-Une aiguille à ponction destinée à prélever la collection liquidienne et à introduire le fil guide -Un cystostome pour traverser la paroi cible -Un ballonnet de dilatation pour faciliter le passage du cathéter porteur de la prothèse	Aucun matériel supplémentaire n'est nécessaire. Le système HOT AXIOS est un système « tout en un ».

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif de cet implant d'apposition luminale et son système de pose est de fournir un ancrage à travers les structures luminales, et de créer un conduit anastomotique entre les deux lumières assurant ainsi le drainage de la collection d'origine pancréatique.

### 03.4. ACTES ASSOCIES

L'acte associé à la pose du système HOT AXIOS, proposé par le demandeur, est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 48, 06/08/2017) au chapitre 7.5.4 « évacuation et drainage de collection pancréatique ».

Code CCAM	Libellé associé
HNCJ001	Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie avec guidage échoendoscopique

L'acte HNCJ001 n'est prévu que pour les pseudokystes. Il ne convient pas pour les nécroses pancréatiques organisées. Une modification de l'acte (ci-dessous) est proposée par la Commission :

Code CCAM	Libellé associé
Acte HNCJ001 modifié	Anastomose entre <b>une cavité collectée</b> du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie avec guidage écho-endoscopique

*Le demandeur ne revendique aucun acte spécifique de retrait du dispositif HOT AXIOS. A noter que la pose (et le retrait) d'une prothèse pour le drainage de collection pancréatique (pseudokyste ou WON) n'est actuellement pas décrite dans l'acte. Les procédures complémentaires au drainage, telles que le retrait de tissu nécrotique si nécessaire (nécrosectomie pancréatique par endoscopie) ne sont pas décrites dans cet acte de drainage.*

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

Cinq études réalisées avec le dispositif AXIOS de génération antérieure sont fournies dans le dossier :

- Deux études<sup>1,2</sup> prospectives, multicentriques, non comparatives :
  - Dans l'étude Shah et al.<sup>1</sup>**, l'implantation de la prothèse AXIOS était réalisée sous échoendoscopie dans le drainage transmural des collections de liquide pancréatique chez 33 patients avec pseudokyste pancréatique ou pancréatite nécrosante encapsulée/Walled-Off Necrosis (WON) de taille  $\geq 6$  cm et composition liquidienne  $> 70\%$ .
  - Dans l'étude Water et al.<sup>2</sup>**, 66 patients étaient implantés sous échoendoscopie (avec ou sans assistance par fluoroscopie) dont 46 patients avaient un WON (de composition non définie) et 15 patients avaient un pseudokyste pancréatique.
- Deux études rétrospectives<sup>3,4</sup> monocentrique ou bicentrique, comparatives, non randomisées :
  - Une étude Mukai et al.<sup>3</sup>** rétrospective, monocentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques *versus* celles des stents métalliques (dont la prothèse AXIOS) chez 70 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie) ;
  - L'étude Siddiqui et al.<sup>4</sup>** rétrospective, bicentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques, des stents métalliques biliaires et AXIOS chez 313 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie).
- **Siddiqui et al.<sup>5</sup>** est une étude rétrospective multicentrique (4 centres) non comparative réalisée avec le dispositif AXIOS dont les résultats exploratoires rapportent respectivement un taux de succès clinique chez 12 patients avec pseudokyste pancréatique et 68 patients avec collection nécrotique organisée (WON). Compte tenu du faible niveau de preuve de cette étude, et de la disponibilité par ailleurs d'autres études non comparatives de meilleur niveau de preuve, cette étude n'a pas été retenue.

Une étude réalisée avec le dispositif HOT AXIOS est fournie dans le dossier :

- **L'étude Rinninella et al.<sup>6</sup>** rétrospective, multicentrique, qui porte sur 93 patients ayant un WON de plus de 6 cm et implantés avec le dispositif HOT AXIOS.

---

<sup>1</sup> Shah RJ, Shah JN, Waxman I., Kowalski TE, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr; 13(4):747-52.

<sup>2</sup> Walter D, Will U, Sanchez-Yague A, Brenke D, Hampe J, et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study. Endoscopy. 2015 Jan;47(1):63-7.

<sup>3</sup> S. Mukai, T.Itoi, TH. Baron, A.Sofuni, F. Itokawa, et al., Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series, Endoscopy 2015; 47: 47–55.

<sup>4</sup> Ali A. Siddiqui, TE Kowalski, DE. Loren, A. Khalid.A. Soomro et al., Fully covered self-expanding metal stent versus plastic stent for endoscopic drainage of pancreatic walled off necrosis, Gastrointestinal Endoscopy. 2017; 4 (85): 758-765.

<sup>5</sup> Ali A. Siddiqui, Douglas G. Adler, J Nieto, JN. Shah, KF. Binmoeller, et al., EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections and necrosis by using a novel lumen-apposing stent: a large retrospective, multicenter U.S. experience, Gastrointestinal Endoscopy. 2016; 4 (83): 699-707.

<sup>6</sup> E. Rinninella, R. Kunda, M. Dollhopf, A. Sanchez-Yague, U. Will, I. Tarantino, et al., EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study, 2015, Gastrointestinal endoscopy, 1-8.

Par ailleurs, **Rashmee et al.**<sup>7</sup> est une revue de la littérature qui combine onze études dont deux concernent le dispositif HOT AXIOS, et les autres concernant le dispositif AXIOS. Dans la mesure où cette revue de la littérature combine onze études dont 5/11 portent sur 1 cas patient, et que les trois études de plus haut niveau de preuve relatives à AXIOS et HOT AXIOS sont celles décrites précédemment<sup>1,2,4,6</sup>, cette revue de la littérature n'a pas été retenue.

#### 04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies portent sur le dispositif AXIOS (version antérieure de HOT AXIOS, non inscrite sur la LPPR).

En février 2013<sup>8</sup>, la FDA a approuvé le dispositif AXIOS.

En décembre 2015<sup>9</sup>, l'indication retenue par la FDA pour les deux systèmes AXIOS et HOT AXIOS était la suivante :

*«Drainage endoscopique transentérique des pseudokystes pancréatiques symptomatiques de taille supérieure à 6 cm, et Walled-Off Necrosis de taille supérieure à 6 cm, avec une composition à plus de 70 % liquide, adhérents à la paroi gastrique ou intestinale. Une fois en place, la prothèse HOT AXIOS permet le passage de l'endoscope pour le débridement, l'irrigation, ou la cystoscopie. La prothèse HOT AXIOS est prévue pour une implantation jusqu'à 60 jours, et devra être retirée après confirmation de la résolution du pseudokyste ou du Walled-Off Necrosis (WON)».*

A noter : la notion de taille du pseudokyste et du WON (supérieure à 6 cm) n'apparaît pas dans l'indication du marquage CE et l'indication revendiquée.

##### ❶ Etudes prospectives non comparatives

**Shah et al.**<sup>1</sup> est une étude prospective, multicentrique (menée dans 7 centres dont 6 aux Etats Unis et un centre en Europe). Il s'agit de l'étude IDE (Investigation Device Exemption) demandée par la FDA.

Le système AXIOS était le dispositif utilisé sous échoendoscopie pour le drainage transmural des collections de liquide pancréatique chez 33 patients avec pseudokyste pancréatique ou une collection nécrotique organisée (WON : *Walled-Off Necrosis*) de taille  $\geq$  6 cm et composition liquidienne > 70%.

Le critère de jugement principal était la résolution de la collection pancréatique définie « par une diminution d'au moins 50% de la taille initiale de la collection, 30 ou 60 jours après le placement de la prothèse d'apposition luminale métallique autoexpansible (LASEMS)».

Un suivi était assuré à 30 jours ou 60 jours après la pose de l'implant et 1 semaine puis 3 mois ou 6 mois après le retrait de l'implant.

Les autres critères étudiés étaient : la perméabilité de la prothèse, le taux de succès de la technique pour le positionnement, et le retrait de la prothèse.

Entre octobre 2011 et août 2013, 33 patients atteints de collections pancréatiques liquidiennes ou de nécroses pancréatiques organisées ont été inclus dans l'étude.

Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

<sup>7</sup> Rashmee Patila, Mel A. Onab, Charilaos Papafragkakisc, Sury Anandb, Sushil Duddempudib, Endoscopic ultrasound-guided placement of AXIOS stent for drainage of pancreatic fluid collections, *Annals of Gastroenterology*. 2016; 29,168-173.

<sup>8</sup> Avis FDA du 19 février 2013. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/denovo.cfm?ID=DEN130007> [consulté le 06/11/2017]

<sup>9</sup> Avis FDA du 11 décembre 2015. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/K153088.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K153088.pdf) [consulté le 06/11/2017]

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients (Shah et al.)**

Caractéristiques	Intention de traiter (ITT) n=33	Per protocole (PP) n=29
<b>Sexe</b>		
. Homme	54,5% (18/33)	51,7% (15/29)
. Femme	45,5% (15/33)	48,3% (14/29)
<b>Age (années)</b>		
Moyenne ± écart type (nombre) intervalle	52,6 ±14,0 24-78	52,5 ± 13,8 (29) 24-78
<b>Etiologie de la collection liquidienne pancréatique (CLP)</b>		
. Pancréatite d'étiologie inconnue	45,45% (15/33)	52% (15/29)
. Pancréatite provoquée par un calcul biliaire	18,2% (6/33)	17% (5/29)
. Pancréatite induite par l'alcool	18,2% (6/33)	21% (6/29)
. Pancréatite post-chirurgicale	12,1% (4/33)	7% (2/29)
. Autres*	6,0% (2/33)	3% (1/29)
<b>Symptômes de CLP</b>		
. Douleurs abdominales	75,8% (25/33)	79,3% (23/29)
. Nausées	39,4% (13/33)	44,8% (13/29)
. Vomissements	30,3% (10/33)	34,5% (10/29)
. Ballonnements	30,3% (10/33)	34,5% (10/29)
. Autres	15,2% (5/33)	13,8% (4/29)
<b>Antécédent de traitement des CLP</b>	18,2% (6/33)	20,7% (6/29)

\* Autres étiologies : possible relation médicamenteuse et tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas

Durant la procédure, 18 patients ont reçu une prothèse dont le diamètre est de 10 mm et 12 patients ont reçu une prothèse dont le diamètre est de 15 mm. Une nécrosectomie des WON était possible, laissée à l'appréciation de l'opérateur réalisant l'endoscopie, jusqu'à extraction de tous les tissus nécrotiques.

Le temps de la procédure était de 64 min ± 38 minutes. Le temps de fluoroscopie total a été de 4,5 minutes ± 3,4 minutes.

La durée moyenne du séjour hospitalier a été de 6,6 jours ± 13,6 jours (n=29).

Les prothèses AXIOS sont restées implantées 31 jours (± 9,9 j) pour 20 patients, et 67 jours (±10,8 j) pour 9 patients.

Pour 3 patients, des stents plastiques additionnels ont été implantés au travers de la prothèse AXIOS, pour les raisons suivantes :

- La paroi d'un pseudokyste était collabée sur l'extrémité distale de la prothèse avant le drainage complet ;
- Un détachement de la prothèse après débridement a été responsable d'une occlusion partielle ;
- Une occlusion partielle de la prothèse a été causée par la nécrose.

### Efficacité

Le taux de succès clinique selon le critère principal rapporté dans la publication est de 85% (28/33) dans la population *en ITT* (n=33, patients répondant aux critères d'éligibilité et ayant subi la procédure d'implantation avec la prothèse AXIOS), et 93% (27/29)<sup>10</sup> dans la population *en PP* (n=29, patients ayant été implantés avec succès et avec un critère clinique évaluable).

Le taux de succès technique était de 90,9% (30/33).

<sup>10</sup> Le résultat du critère principal (succès clinique défini par une diminution d'au moins 50% de la taille initiale de la collection) rapporté dans l'avis de la FDA du 19 février 2013 est de 86,2% (25/29) dans la population PP.

Le déploiement de la prothèse a été un échec pour 3/33 patients ayant subi la procédure d'implantation. La raison de 2 échecs était liée à un mauvais positionnement de la prothèse, et 1 échec suite au dysfonctionnement du système de pose (poignée du système de mise en place du stent). Ces 3 patients ont été implantés avec deux prothèses plastiques type double queue de cochon.

Par ailleurs, un patient n'a pas pu être évalué, en raison d'un pseudo anévrisme.

Parmi les patients implantés, 11 patients présentant une collection nécrotique organisée (WON) ont subi un total de 22 procédures de débridement endoscopique à travers leur prothèse AXIOS. La résorption de collection liquidienne pancréatique a été achevée chez 10 patients (30%).

Le taux de retrait de la prothèse AXIOS a été de 96,7% des cas (29/30) dans la population en PP.

Des remaniements tissulaires ont été observés après le retrait de la prothèse incluant :

- une réaction d'hyperplasie tissulaire peu sévère pour 7 patients ;
- des saignements mineurs se résolvant spontanément pour 2 patients ;
- une hypertrophie de la muqueuse pour 1 patient et un tissu de granulation (n=1).

### Sécurité

Des complications ont été rapportées chez 5/33 (15,2%) patients, incluant :

- une infection du site (n=1) ;
- une migration de la prothèse/délogement (n=1) ;
- des maux de dos (n=1) ;
- de la fièvre avec hospitalisation prolongée (n=1) ;
- des douleurs abdominales exigeant une endoscopie (n=1).

Un pseudo anévrisme s'est produit chez un patient (empêchant son évaluation).

Une occlusion partielle au 21<sup>ème</sup> jour après l'implantation (causée par des débris) a nécessité le retrait de la prothèse.

Lors d'une procédure de débridement, une prothèse s'est détachée au 18<sup>ème</sup> jour après implantation chez un patient avec une pancréatite nécrosante sévère.

Une migration spontanée de la prothèse de cause inconnue a été observée au 43<sup>ème</sup> jour chez un patient.

**Tableau 2 : Résultats clinique des patients et complications (Shah et al)**

Caractéristiques	Intention de traiter (ITT) n=33	Per protocole (PP) n=29
<b>Cible gastro-intestinale</b>		
. Corps de l'estomac	81,8% (27/33)	82,8% (24/29)
. Antre de l'estomac	9,1% (3/33)	10,3% (3/29)
. Bulbe duodénal	9,1% (3/33)	6,9% (2/29)
<b>Temps total, en minutes</b>		
Moyenne ± écart-type (n)	64,1 ± 37,8 (32)	53,4 ± 17,4 (28)
Intervalle	20-207	20-87
<b>Temps d'anesthésie total</b>		
Moyenne± écart-type (n)	101,7 ± 44,2 (31)	90,0 ± 27,6 (27)
Intervalle	27-249	27-157
<b>Résolution globale CLP</b>	85% (28/33)*	93% (27/29)
- à 30 jours	73,3% (22/30)	75,9% (22/29)
- à 60 jours	80,0% (8/10)	77,8% (7/9)
<b>Succès technique</b>		
Positionnement de la prothèse	91% (30/33)	96,7% (29/30)
Retrait de la prothèse	-	96,7% (29/30)
<b>Perméabilité de la lumière de la prothèse</b>		
- à 30 jours	93,1% (27/29)	92,9% (26/28)
- à 60 jours	90,0% (9/10)	88,9% (8/9)
<b>Complications</b>	15,2% (5/33)	13,8% (4/29)

\* 3 patients n'ont pas reçu AXIOS et 2 patients ne répondaient pas au critère de résolution

**Walter et al.**<sup>2</sup> est une étude prospective, multicentrique, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la prothèse d'apposition luminale AXIOS implantée sous échocendoscopie, pour un drainage transmural, chez des patients présentant des collections liquidiennes pancréatiques (CLP), caractérisées selon la classification Atlanta, révisée en 2012<sup>11</sup>.

De mai 2011 à novembre 2012, 61 patients présentant une collection de liquide pancréatique symptomatique (n=15/61, pseudokyste pancréatique ; n=46/61, WON) ont été implantés avec une prothèse AXIOS dans 15 centres européens (aucun critère d'inclusion n'était défini, un biais de sélection ne peut être exclu).

Les critères de jugement de cette étude étaient le taux de succès technique, de succès clinique, et la sécurité.

Le critère de jugement de succès clinique était défini par la résolution des symptômes cliniques associés à une diminution de la taille d'au moins 2 cm de la collection liquidiennne pancréatique sans utilisation d'un autre stent, drain, ou traitement par chirurgie.

Le critère de jugement de sécurité était le taux d'événements indésirables mineurs ou majeurs (les événements majeurs incluant les saignements, les infections, la perforation et la migration de la prothèse).

Sur les 61 patients inclus, 4 patients ne disposaient pas de résultats sur le critère de jugement succès clinique et étaient exclus de l'analyse (6,6% de données manquantes).

En outre, 2 patients avec un WON et un patient avec pseudokyste pancréatique ont été perdus de vue. Il y a eu 1 patient avec WON est décédé (de cause non liée à la procédure d'implantation: infarctus du myocarde).

Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau suivant.

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients (Walter et al.)**

Caractéristiques des patients n= 61	
Age moyen ± écart type, années	55 ± 14
Homme, genre, n (%)	38 (62)
Etiologies de la pancréatite, n (%)	
- pathologie de calcul biliaire	19 (31)
- alcoolique	22 (36)
- idiopathique	9 (15)
- post chirurgical	6 (10)
- autres*	5 (8)
Indications de drainage, n (%)	
- douleur	19 (31)
- infection	16 (26)
- extension	9 (15)
- défilé gastrique/obstruction du canal biliaire	8 (13)
- données manquantes	4 (7)
Types de collection de liquide pancréatique (CLP)	
- pseudokyste pancréatique	15 (25)
- nécrose pancréatique (WON)	46 (75)

\*Autres étiologies : médicaments, traumatisme, CRPE, étiologie inconnue, pancréas divisum

### Efficacité

Le taux de succès technique était de 98 % [IC95% (95-100%)] chez 60/61 patients. Un patient a nécessité l'utilisation conjointe de deux prothèses en plastique double queue de cochon pour un drainage adéquat de la collection.

<sup>11</sup> Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62(1):102-11.

Le taux de succès clinique<sup>12</sup> était de :

- 93% (93%, IC95%:77%-100%) chez 13/14 patients présentant un pseudokyste pancréatique;
- 81% (81%, IC95%:69%-94%) pour 35/43 patients présentant une nécrose pancréatique (WON).

La durée moyenne de résolution de la CLP est de 38±35 jours (médiane 29 journées; [1-136]).

Aucune intervention additionnelle n'a été nécessaire pour les patients avec pseudokyste pancréatique. En revanche, chez les patients présentant un WON, une nécrosectomie pancréatique et/ou des irrigations additionnelles ont été nécessaires pour 15/35 (43%) des patients.

Le retrait du stent a été effectué chez 47/57 (82%) des patients après un délai médian de 32 jours (2-178).

Parmi les 10 patients n'ayant pas fait l'objet d'un retrait, le retrait de la prothèse n'a pas été réalisé en raison d'une migration du stent (n=3), un délogement du stent durant une nécrosectomie (n=3), un retrait chirurgical (n=2), un refus du patient (n=2).

### Sécurité

Des complications majeures (avec admission et une intervention chirurgicale et/ou endoscopique) ont été rapportées chez 5/57 patients (9% [IC95%:2%-16%]) dont 4 infections et 1 perforation.

Les infections de la collection liquidienne pancréatique sont des infections à apparition récente chez les patients atteints de WON. Pour 3 patients, celles-ci ont été provoquées par l'occlusion de débris nécrotiques de la prothèse AXIOS.

Seize complications mineures ont été rapportées chez 14 patients, soit 25% [IC95%: 14%-36%], comprenant les dispositifs limitant les saignements (n=4), une fièvre passagère d'origine inconnue (n=3), la migration du stent (n=3), le délogement du stent (n=3) et les substances alimentaires entrant dans la CLP (n=3).

## ❷ Etudes rétrospectives comparatives prothèses plastiques versus stents métalliques

**Mukai et al<sup>13</sup>**. est une étude rétrospective, monocentrique, comparative qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi des prothèses plastiques et des stents métalliques (dont la prothèse AXIOS) chez des patients ayant une pancréatite nécrosante encapsulée (WON) de plus de 6 cm, selon la classification Atlanta<sup>14</sup>.

Entre octobre 2006 et septembre 2013, 70 patients ont été inclus rétrospectivement, pour lesquels un drainage guidé sous échographie avec des prothèses en plastique (n=27) ou un stent métallique (n=43) a été réalisé.

<sup>12</sup> Pour les 9 patients en échec clinique 16% (16%, [IC 95%: 6%-26%]) :

- n= 4 patients avaient requis une intervention chirurgicale (1 patient avec un pseudokyste pancréatique perforé et 3 patients avec un WON surinfecté).
- n= 3 patients nécessitaient l'implantation d'endoprothèse plastique en queue de cochon lors de la nécrosectomie,
- n= 1 nécessité l'implantation de sonde nasokystique pour l'irrigation
- n= 1 l'implantation supplémentaire d'une prothèse AXIOS pour obtenir un abord plus adapté pour effectuer la nécrose pancréatique (n = 1).

<sup>13</sup> S. Mukai, T.Itoi, TH. Baron, A.Sofuni, F.Itokawa, *et al.*, Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series, *Endoscopy* 2015; 47: 47–55.

<sup>14</sup> Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1):102-11.

Le critère de jugement principal était le succès technique, le succès clinique défini par la disparition des symptômes ou de l'inflammation au regard de la taille de la collection (non défini) et la sécurité.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients (Mukai et al.)**

Caractéristiques des patients	Prothèse plastique n=27	Stent métallique n=43
Age moyen $\pm$ SD (intervalle), années	55,9 $\pm$ 14,2 (23-80)	54,4 $\pm$ 16,2 (29-83)
Genre, n		
- Homme	21	37
- Femme	6	6
Etiologie de la pancréatite, n		
- Vésicule biliaire	1	5
- Abus d'alcool	17	27
- CPRE	3	0
Fistules pancréatiques post-opératoires		
- Tumeur	3	1
- Pancréatite idiopathique	2	4
- Autres	1	3
	0	
Etiologies de la nécrose pancréatique (WON), n		
- Pancréatite aigue	21	33
- Pancréatite chronique	6	10
Infections, n		
- Infecté	16	23
- Stérile	11	20
Morphologies du kyste		
- Uniloculaire	13	21
- Multiloculaire	14	22
Localisations de la lésion de nécrose pancréatique (WON)		
- tête	11	7
- corps	9	20
- queue	7	16
Dimension de l'axe long de la lésion, moyen $\pm$ SD (intervalle), mm	77,1 $\pm$ 33,4 (22-152)	105,6 $\pm$ 40,0 (42 -214)

### Efficacité

Le taux de succès technique rapporté était de 100% dans les deux groupes.

Le taux de succès clinique était respectivement de 92,6% (intervalle de confiance non précisé) dans le groupe de patients recevant une prothèse en plastique *versus* 97,7% (intervalle de confiance non précisé) dans le groupe recevant un stent métallique.

### Sécurité

Cinq événements indésirables étaient rapportés dans le groupe avec prothèse en plastique :

- 1 migration (événement indésirable modéré)
- 3 cas de saignements intracavitaires (événements indésirables sévères)
- 1 cas d'emphysème médiastinal (événement indésirable grave).

Trois événements indésirables ont été rapportés dans le groupe prothèse métallique :

- 2 migrations dans l'estomac (événements indésirables modérés)
- 1 perforation de la cavité (événement indésirable grave).

*La principale limite de cette étude repose sur son caractère rétrospectif et monocentrique. Il existe un risque de biais de sélection en l'absence de randomisation de cette étude. La prothèse utilisée dans le groupe prothèse en métal n'est pas exclusivement la prothèse AXIOS (les prothèses biliaires HANARO, NITI-S ont été utilisées). Les résultats exploratoires rapportés ne sont donc pas imputables à la seule prothèse AXIOS.*

**Siddiqui et al.**<sup>15</sup> est une étude rétrospective, bicentrique, comparative qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi des prothèses plastiques, des stents métalliques biliaires, et du stent AXIOS chez des patients ayant une pancréatite nécrosante encapsulée (WON), définie selon la classification révisée d'Atlanta<sup>16</sup>.

Entre novembre 2009 et mai 2015, 313 patients avec un suivi d'au moins 6 mois ont été inclus rétrospectivement, dont le drainage/débridement a été réalisé selon trois procédures :

- un drainage sous contrôle endoscopique et fluoroscopique et utilisation de prothèses plastiques (n=106) ;
- un drainage avec utilisation de stents métalliques avec une indication de marquage CE dans les voies biliaires (WALLFLEX et VIABIL) (n=121) ;
- un drainage sous contrôle échoendoscopique ou endoscopique avec utilisation du stent AXIOS de diamètre 10 ou 15 mm (n=86).

Un drainage naso-kystique a par ailleurs été réalisé de façon concomitante chez 59/313 patients (cathéter de 8F) de l'étude. Une nécrosectomie endoscopique était réalisée chaque fois que nécessaire (à l'appréciation de l'opérateur) jusqu'à résolution de la collection pancréatique.

Le critère de jugement principal était le succès clinique des trois différents stents défini par la complète résolution du WON et la disparition des symptômes sans nécessité de réintervention 6 mois après l'implantation du stent.

Les critères de jugement secondaires étaient le succès technique, les événements indésirables, le nombre de réinterventions endoscopiques, et les taux de récurrence de WON après retrait du stent.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients (Siddiqui et al.)**

	Prothèse en plastique n=106	Stent métallique biliaire n=121	AXIOS n=86
<b>Genre</b>			
Femme	38	26	9
Homme	68	95	77
Age moyen (année)	56,3	51,9	51,5
<b>Causes de pancréatites</b>			
Calculs biliaires	36	50	40
Alcool	36	34	28
Idiopathique	20	17	7
Trauma	11	4	0
Autoimmune	0	1	2
Triglycéride élevé	0	3	6
En lien avec les médicaments	0	5	1
<b>Longueur moyenne du WON (mm)</b>	106	90,5	113,7
<b>Localisation du WON</b>			
Tête du pancréas	19	20	4
Corps et queue du pancréas	87	101	82

### Efficacité

Le taux de succès clinique à 6 mois était respectivement de :

- 81% (intervalle de confiance non précisé), 86/106 dans le groupe de patients recevant une prothèse en plastique
- versus 95% (intervalle de confiance non précisé), 115/121 dans le groupe recevant une prothèse métallique biliaire
- versus 90% (intervalle de confiance non précisé), 77/86 dans le groupe recevant une prothèse AXIOS.

<sup>15</sup> Ali A. Siddiqui, TE Kowalski, DE. Loren, A. Khalid.A. Soomro et al., Fully covered self-expanding metal stent versus plastic stent for endoscopic drainage of pancreatic walled off necrosis, *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017; 4 (85): 758-765.

<sup>16</sup> Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1):102-11.

Le taux de succès technique était jugé similaire dans les trois groupes (respectivement pour le groupe avec prothèse en plastique, stent métallique biliaire et AXIOS de : 99, 05% versus 100% versus 97,7%)

**Tableau 6 : Résultats cliniques des patients (Siddiqui et al.)**

	Prothèse en plastique n=106	Stent métallique biliaire n=121	AXIOS N=86
Nombre de sessions endoscopiques après implantation de la prothèse/stent			
1	34	49	21
2	22	30	26
≥3	51	41	38
Taux de succès clinique au long terme (6 mois)	81	95	90
Durée moyenne de résolution du WON (semaine)	8	8,2	7,2
Patients nécessitant un traitement complémentaire par voie chirurgicale ou radiologique	20	6	8
Récidive de collection de fluide pancréatique après retrait de la prothèse	0	0	0

### Sécurité

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans cette étude (tableau 7).

**Tableau 7 : Evènements indésirables (Siddiqui et al.)**

	Prothèse en plastique n=106	Stent métallique biliaire n=121	AXIOS n=86
<b>Evènements indésirables précoces</b>			
Saignement	2	0	6
Surinfection	5	1	1
Perforation	1	1	3
Autres	6	0	1
<b>Evènements indésirables tardifs</b>			
Occlusion de la prothèse amenant une infection dans la cavité du WON	23	26	3
Migration de la prothèse en dehors de la cavité du WON	3	7	0

*Cette étude comparative est non randomisée et rétrospective avec un risque notamment de biais de sélection. De multiples analyses et de nombreux résultats par sous-groupes sont par ailleurs rapportés avec un risque d'inflation du risque alpa. Les résultats rapportés ont un caractère exploratoire.*

#### **04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES**

Les principales modifications du système HOT AXIOS par rapport au système AXIOS concernent le système de pose du dispositif (une fonction de cautérisation a été intégrée sur l'extrémité du cathéter). L'implant d'apposition luminale AXIOS étant identique pour les deux dispositifs.

En août 2015<sup>17</sup>, la FDA a jugé que le système HOT AXIOS était « substantiellement équivalent » au système AXIOS (version antérieure non inscrite sur la LPPR).

Au final, concernant le système HOT AXIOS, une seule étude rétrospective non comparative est disponible.

**L'étude Rinninella<sup>18</sup> et al.** rétrospective et multicentrique porte sur 93 patients ayant été implantés avec un dispositif HOT AXIOS entre avril 2013 et juin 2014 dans 13 centres Européens.

Les types de collection de liquide pancréatique des patients inclus dans cette étude étaient caractérisés selon la classification Atlanta révisée de 2012 :

- 4 patients (4,3%) avec des collections liquidiennes péripancréatiques aiguës
- 18 patients (19,4%) avec des pseudokystes pancréatiques
- 19 patients (20,4%) avec des abcès pancréatiques
- 52 patients (55,9%) avec des WON

Le diamètre médian de la lésion était de 10 cm (3,8-24,6).

Les critères de jugements principaux étaient le succès technique, le succès clinique (défini par la résolution des collections de liquide pancréatique sans nécessiter un drainage endoscopique, percutané ou une chirurgie additionnelle), et la sécurité.

Une procédure sous échoendoscopie ou endoscopie, a été réalisée par drainage transgastrique dans 83/93 cas (89,2%) et transduodénale dans 10/93 cas (10,8%).

Dans 69/93 des cas (74,2%), seul le dispositif HOT AXIOS a été utilisé pour la mise en place de la prothèse. Pour les 24 autres cas, l'accès à la collection liquidienne pancréatique (CLP) a été obtenu à l'aide d'une aiguille de 19 Gauge, suivi de l'utilisation d'un fil guide de 0,35 pouce à travers lequel le système HOT AXIOS a été avancé pour provoquer la dilatation du tractus. Une nécrosectomie endoscopique était réalisée chaque fois que nécessaire jusqu'à disparition du tissu nécrotique.

La durée moyenne du suivi des 86 patients avec succès clinique était de 320 ± 142 jours.

#### Efficacité

Le taux de succès technique de la procédure était de 98,9% (92/93). Les raisons de l'échec sont liées à un problème de déploiement de la collerette distale.

Le taux de succès clinique (résolution complète de la CLP) était de 92,5% (86/93).

#### Sécurité

Des événements indésirables graves étaient rapportés chez 5/92 (5,4%) des patients ayant subi avec succès la pose du stent :

- 1 cas de saignement massif lié à l'utilisation concomitante d'un cathéter de drainage naso-kystique ;
- 1 cas de perforation lié à l'utilisation concomitante d'un cathéter de drainage naso-kystique;
- 1 cas de patient avec pneumopéritoine pendant la nécrosectomie endoscopique ;
- 1 cas d'infection post-drainage chez un patient avec pseudokyste ;
- 1 cas de migration du stent. La collerette distale de la prothèse métallique a été piégée dans un panier de Dormia pendant la nécrosectomie directe provoquant la migration de la prothèse à l'intérieur de la cavité. Un autre stent était placé après nécrosectomie.

<sup>17</sup> Avis FDA du 5 août 2015. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/K150692.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K150692.pdf) [consulté le 21/09/2017]

<sup>18</sup> E. Rinninella, R. Kunda, M. Dollhopf, A. Sanchez-Yague, U. Will, I. Tarantino, *et al.*, EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study, 2015, *Gastrointestinal endoscopy*, 1-8.

**Table 8 : Résultats cliniques des patients et complications (Rinninela et al.)**

Résultats	Valeur n (%)
Succès technique	92/93 (98,9)
Succès clinique	86/93 (92,5)
Localisation du drainage	
- transgastrique	83/93 (89,2)
- transduodéal	10/93 (10,8)
Type d'accès	
- utilisation d'une aiguille de gauge 19	24/93 (25,8)
- directement avec l'utilisation de la Hot Axios	69/93 (74,2)
Diamètre de la prothèse (diamètre x longueur)	
- 15mm x 10 mm	53/93 (57)
- 10 mm x 10 mm	37/93 (39,8)
- 6 mm x 8 mm	2/93 (2,1)
- 15 mm x 10 mm et 10 mm x 10 mm	1/93 (1,1)
Déploiement de prothèse Colletterte distale	93/93 (100)
. Echoendoscopie	
Colletterte proximale	
. Visualisation endoscopique	70/93 (75,3)
. Echoendoscopie	20/93 (21,5)
. Visualisation endoscopique avec assistance fluoroscopique	3/93 (5,3)
Evènements indésirables graves	5/93 (5,3)
Retrait avec succès de la prothèse	84/93 (98,8)

La principale limite de cette étude repose sur son caractère rétrospectif. De plus, 19/90 (20%) des patients de cette étude ne correspondent pas à l'indication revendiquée (abcès pancréatique).

Une étude est en cours avec HOT AXIOS non fournie dans le dossier :

L'étude référencée NCT02685865 dans *clinicaltrials.gov* est une étude prospective randomisée monocentrique comparant l'utilisation de la prothèse métal recouverte (dispositif HOT AXIOS) versus la prothèse en plastique (double queue de cochon) chez des patients subissant un drainage de WON sous échoendoscopie.

Cette étude est en cours et la fin de l'étude est prévue pour février 2018.

#### 04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Depuis 2015 (date de commercialisation du système HOT AXIOS), 4 524 systèmes HOT AXIOS ont été vendus en Europe et 33 notifications de matériovigilance ont été rapportées (0,95%).

HOT AXIOS En Europe	2015	2016	2017
Nombre d'unités vendues	624	1857	2043
Types d'évènements rapportés			
Migration	-	2	4
Mauvais positionnement	-	2	2
Déploiement prématuré	1	5	2
Problèmes avec le verrouillage (lock)	1	1	1
Problème de retrait	-	4	2
détachement de la prothèse du système de pose	-	2	2
Rupture	-	-	2
Nombre d'évènements rapportés	2	16	15

Aux Etat-Unis, 7 731 systèmes HOT AXIOS ont été vendus et 86 notifications de matériovigilance ont été rapportées (1,11%)

#### 04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données prospectives permettant d'évaluer l'intérêt de HOT AXIOS en France, en situation réelle d'utilisation restent manquantes. Ces données permettraient de confirmer les indications du dispositif.

*Au final, les études cliniques fournies sur les deux dispositifs HOT AXIOS et la génération antérieure AXIOS sont de faible niveau de preuve.*

*Parmi ces études, 4 études ont été réalisées avec le dispositif AXIOS dont deux études comparatives et une étude non comparative, rétrospective, a été réalisée avec le dispositif HOT AXIOS.*

*Le taux de succès clinique rapporté dans les études non comparatives est de 85%-93% (81% dans le cas spécifique de WON) avec le dispositif AXIOS, et 92,5% avec le dispositif HOT AXIOS chez des patients ayant majoritairement un WON de composition non définie (étude Rinninella et al.).*

*Les études comparatives sont non randomisées et rétrospectives et comparent le dispositif AXIOS versus les stents métalliques (biliaires), et les prothèses plastiques type double queue de cochon.*

*Aucune étude prospective contrôlée randomisée n'est disponible pour AXIOS (dispositif de génération antérieure) ou HOT AXIOS.*

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les pseudokystes du pancréas sont des collections de tissus, liquides, enzymes pancréatiques et sang. Au contraire des vrais kystes, les pseudokystes n'ont pas de paroi épithéliale propre

Un traitement du pseudokyste peut s'imposer lorsque les collections pancréatiques augmentent de taille, deviennent symptomatiques, se compliquent d'infection, de rupture ou hémorragie.

Les options thérapeutiques sont alors représentées par le drainage percutané sous contrôle radiologique, le traitement endoscopique (transmural ou transpapillaire) et le traitement chirurgical<sup>19,20,21</sup>.

La chirurgie (avec dérivation ou résection pancréatique partielle) n'est toutefois réalisée qu'en dernier recours, dans des situations exceptionnelles ne relevant pas d'un drainage endoscopique.

En cas de nécrose pancréatique collectée/circonscrite (WON), une nécrosectomie peut être par ailleurs nécessaire, la partie non liquidienne étant plus difficile à drainer. Ce type de collection survient généralement après 4 semaines d'une pancréatite aiguë nécrosante.

Une variété de différentes prothèses<sup>22, 23</sup> sont utilisées pour faciliter le drainage du pseudokyste pancréatique ou en cas de nécrose pancréatique circonscrite, dont les prothèses en plastiques (prothèses dites «en double queue de cochon») ou plus récemment les stents métalliques biliaires et les implants d'apposition luminale.

<sup>19</sup> Recommandation de la SFED : Traitement endoscopique des pseudokystes pancréatiques. Décembre 2010.

<sup>20</sup> IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Pancreatology 2013;13(4):1-15.

<sup>21</sup> Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2):153-199.

<sup>22</sup> Allali A, Mosko J, May G and Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections: update and review of the literature. Clin Endosc. 2017; 50(2): 117-125.

<sup>23</sup> Status Evaluation Report. Interventional EUS. Maple, John T. et al. Gastrointestinal Endoscopy. 2017; 85(3): 465-481

<b>2013 - IAP/APA</b>	<b>Recommandations internationales sur la pancréatite aiguë<sup>24</sup></b>
Méthode : <b>Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique de la littérature</b>	« La stratégie interventionnelle optimale pour les patients avec une pancréatite nécrosante infectée (suspectée ou prouvée) est de débiter par un drainage percutané radioguidé ou par un drainage transmural endoscopique, puis si nécessaire de réaliser une nécrosectomie chirurgicale ou endoscopique ( <b>Grade 1 A-Accord fort</b> )* ».

<b>2017- HAPanEu/UEG</b>	<b>Recommandations européennes dans la prise en charge de la pancréatite chronique<sup>25</sup></b>
Méthode : <b>Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique de la littérature</b>	« Si le pseudokyste devient symptomatique, alors un traitement chirurgical ou un drainage percutané ou endoscopique peut être réalisé. Toutes ces procédures sont comparables au regard du succès technique et du taux de récurrence. » <sup>26</sup> « Lorsqu'un drainage endoscopique transmural est choisi : Le traitement du pseudokyste pancréatique devrait être réalisé sous guidage échoendoscopique, en l'absence de bombement dans la lumière digestive. Des prothèses plastiques (type double queue de cochon) devraient être utilisées pour faciliter le drainage dans la lumière digestive jusqu'à résolution du kyste, avec au moins deux mois de port de stent ( <b>Grade 2 A-Accord fort</b> )*. » « L'endoscopie interventionnelle est recommandée pour les pseudokystes chroniques, dans la mesure du possible. Si un drainage transmural de pseudokyste est choisi il devrait être réalisé sous guidage échoendoscopie et des prothèses plastiques (type double queue de cochon) ou métalliques auto expansibles en cas de débris solides (WON), devraient être utilisées pour faciliter le drainage dans la lumière digestive jusqu'à résolution du kyste, avec au moins deux mois de port de stent ( <b>Grade 2 C-Accord fort</b> )* »

*Au vu des recommandations professionnelles, le drainage par prothèse plastique de type double queue de cochon est le traitement de référence dans la prise en charge de la nécrose collectée (WON) et du pseudokyste pancréatique, chaque fois qu'un drainage endoscopique est préconisé.*

*La Commission considère que les implants d'apposition luminale HOT AXIOS constituent une alternative aux prothèses plastiques dans la prise en charge :*

- des pseudokystes de composition non exclusivement liquidienne pour lesquels des prothèses double queue de cochon sont jugées insuffisantes pour un drainage ;*
  - des nécroses organisées (WON) dont la quantité de liquide est supérieure ou égale à 70% .*
- En effet, dans le cas de collections avec tissu nécrotique, la prothèse HOT AXIOS pourrait faciliter le drainage du fait notamment de son large diamètre intraluminal, et en permettant d'éventuelles nécrosectomies endoscopiques si nécessaire.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt au dispositif HOT AXIOS pour faciliter le drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste non exclusivement liquidien ou d'une nécrose organisée dont le liquide est  $\geq 70\%$ .**

<sup>24</sup> IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Pancreatology. 2013; 13(4):1-15.

<sup>25</sup> Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2):153-199.

<sup>26</sup> Bang JY, Hawes R, Bartolucci A, et al. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: A systematic review. Digest Endosc. 2015; 27: 486-498.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'évolution des pseudokystes se fait dans plus de 50% des cas vers la résorption spontanée au cours de pancréatite aiguë et dans 10-30% au cours de pancréatite chronique<sup>27</sup>.

Un pseudokyste qui ne se résout pas spontanément peut conduire à des complications sévères. Les complications quand elles surviennent, sont de type compression, hémorragie, rupture, ou infection. La rupture et l'hémorragie sont les premières causes de décès liées à un pseudokyste pancréatique.

Une pancréatite aiguë nécrosante peut être à l'origine d'une nécrose pancréatique collectée/circonscrite (WON) et est potentiellement sévère. La surinfection de la nécrose est un facteur pronostic défavorable : 15-30% des patients avec nécrose surinfectées décèdent lors de l'évolution de la maladie.<sup>28</sup>

*Les pseudokystes pancréatiques et les nécroses organisées (WON) sont des pathologies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.*

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le pseudokyste pancréatique est une complication de 20% à 40 % des pancréatites chroniques et 10% à 20% des pancréatites aiguës<sup>29,30</sup>.

La pancréatite chronique est une affection dont la prévalence est d'environ 120/100 000 habitants dans les pays européens, avec une incidence de l'ordre de 5 à 10 cas pour 100 000 habitants<sup>21</sup>. Elle se définit comme une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose progressive du parenchyme pancréatique et entraînant, à la longue, une destruction plus ou moins complète de la glande pancréatique. Au stade initial, la maladie est caractérisée par des poussées de pancréatite aiguë, et par des douleurs récidivantes et chroniques qui représentent la principale traduction clinique de la maladie.

Les pseudokystes peuvent compliquer l'évolution d'une pancréatite chronique.

Au cours de la pancréatite aiguë dont l'incidence annuelle est de 13 à 45 cas pour 100 000 habitants dans le monde<sup>31</sup>, la survenue de pseudokystes est plus rare, elle s'observe essentiellement au décours d'une pancréatite aiguë œdémateuse<sup>32</sup>.

Des cas de pancréatites aiguës peuvent évoluer vers une nécrose pancréatique circonscrite/organisée (WON), collection bien délimitée contenant de la nécrose, et survenant généralement au moins 4 semaines après le diagnostic initial de pancréatite aiguë nécrosante<sup>32</sup>.

<sup>27</sup> Lesur G., Levy P., Sauvanet A., Vilgrain V., Belghiti J., Bernades P. Natural history and therapeutic indications. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994; 18(10):880-8.

<sup>28</sup> Da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101:65-79.

<sup>29</sup> Spanier BW1, Dijkgraaf MG, Bruno MJ *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Epidemiology, a etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update 2008; 22(1):45-63.

<sup>30</sup> Recommandations de la SFED. Traitement endoscopique des pseudokystes pancréatiques. Consensus en endoscopie digestive; 2010.

<sup>31</sup> IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology* 2013;13(4):1-15.

<sup>32</sup> Peter A Banks Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, Gregory G Tsiotos, Santhi Swaroop Vege, Acute Pancreatitis Classification Working Group, Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 2013;62:102-111.

### 04.2.3. IMPACT

Le besoin thérapeutique des patients est actuellement partiellement couvert par un drainage percutané ou de plus en plus souvent endoscopique *via* notamment des prothèses (généralement de type double queue de cochon) dont font état les recommandations<sup>30,19</sup>.

Plus récemment, d'autres prothèses d'apposition luminale telles que HOT AXIOS sont disponibles dans l'indication spécifique du pseudokyste pancréatique ou WON<sup>33</sup>.

Ce type de prothèse permet de répondre à des situations pour lesquelles les prothèses plastiques ne permettent pas un drainage suffisant, principalement du fait de la nature des collections à composante partiellement solide et nécrotique et ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

**Compte tenu du caractère de gravité de la maladie et des alternatives limitées dans certaines situations, le dispositif HOT AXIOS a un intérêt de santé publique.**

**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 sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

**La Commission retient les indications suivantes : Le système HOT AXIOS est indiqué pour faciliter le drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est  $\geq 70$  %.**

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

### 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire incluant *a minima* un radiologue, un endoscopiste et un chirurgien.

Le système HOT AXIOS doit être utilisé par des médecins :

- formés aux interventions biliopancréatiques en endoscopie, notamment à la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et à l'échoendoscopie.
- ayant réalisé une formation théorique et pratique à la technique d'implantation de HOT AXIOS sur des modèles animaux.

De plus, un compagnonnage est recommandé auprès d'un endoscopiste expérimenté lors des premières procédures (en général les 2 premières procédures).

<sup>33</sup> Allali A, Mosko J, May G and Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections : update and review of the literature. Clin Endosc. 2017 Mar; 50(2): 117–125.

## 06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

---

### 06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les prothèses plastiques de type « double queue de cochon », compte tenu du fait qu'il s'agit des implants de drainage utilisés en première intention.

### 06.2. NIVEAUX D'ASA

La Commission souligne les limites des études mises en place pour appuyer la revendication de supériorité de HOT AXIOS par rapport aux prothèses plastiques. Toutefois, elle note que la mise à disposition de cette fonction de drainage du dispositif HOT AXIOS devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients, en particulier dans le cas de collections à composante partiellement solide et nécrotique.

**La Commission s'est prononcée pour une Amélioration importante du Service Attendu (ASA II) de HOT AXIOS par rapport aux prothèses plastiques de type double queue de cochon.**

## 07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

---

### 07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective bien conduite, réalisée avec HOT AXIOS dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de ce dispositif en conditions réelles d'utilisation au regard de l'efficacité et des complications après un suivi minimum de 3 mois.

### 07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

## 08 POPULATION CIBLE

---

La population cible des patients susceptibles de recevoir HOT AXIOS correspond aux patients symptomatiques chez lesquels est réalisé un drainage de collection pancréatique dont la quantité de liquide est  $\geq 70$  % (à l'exclusion des collections purement liquidiennes).

Les seules données publiées sur le site internet de l'ATIH permettant d'approcher la population cible sont celles provenant des hospitalisations au cours desquelles a été réalisé au moins un drainage de collection pancréatique ou une nécrosectomie au travers du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Tableau : Nombre de séjours par acte classant (ATIH)-Base nationale publique et privée 2016

Actes	2016
HNCA001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le duodénum [Kystoduodénostomie], par laparotomie	4
HNCA005 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le jéjunum [Kystojéjunostomie], par laparotomie	13
HNCA008 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par laparotomie	38
HNCC021 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par coelioscopie	6
HNCC033 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le jéjunum [Kystojéjunostomie], par coelioscopie	3
HNCE001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie sans guidage [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie endoscopique]	517
HNCH001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie transcutanée]	0
HNCJ001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie avec guidage échoendoscopique	699
HNJA001 - Drainage externe de collection pancréatique, par laparotomie	203
HNJC001 - Drainage externe de collection pancréatique, par coelioscopie	43
HNFA012 - Nécrosectomie pancréatique, par laparotomie	153
HNFC027 - Nécrosectomie pancréatique, par coelioscopie	77
<b>TOTAL</b>	<b>1756</b>

Au total, 1 756 séjours étaient concernés en 2016, ce chiffre étant stable depuis 2014 (codes CCAM : HNCA001, HNCA005, HNCA008, HNCC021, HNCC033, HNCE001, HNCH001, HNCJ001, HNJA001, HNJC001, HNFA012, HNFC027)<sup>34</sup>.

Sur la base de ces données d'hospitalisation, en supposant que le taux de réhospitalisation dans l'année est négligeable, on peut estimer que la population ayant une collection pancréatique, susceptible d'être traitée par un drainage serait de l'ordre de 1800 patients par an. Cette estimation ne permet toutefois pas d'individualiser la population spécifique relevant d'un drainage par HOT AXIOS ou par prothèses plastiques.

Afin de préciser cette estimation, une analyse interne a été réalisée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet d'identifier, parmi les patients ayant eu au moins un acte de drainage ou de nécrosectomie précédemment cités, ceux ayant été implantés avec une ou plusieurs prothèses en plastique (en émettant l'hypothèse que ces prothèses plastiques sont prises en charge via le code LPPR 3102385).

<sup>34</sup> ATIH données MCO par acte 2016 <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes> [consulté le 15/11/2017]

Cette analyse confirme le nombre d'actes de drainage ou de nécrosectomie précédemment cités et permet de dénombrer le nombre de patients ayant été implantés avec une ou plusieurs prothèses prises en charge via le code LPPR 3102385, dans les établissements publics et privés. Ce nombre a évolué comme suit :

**Tableau : Nombre de patients par acte classant (DIAMANT) et pour lesquels une prothèse prise en charge via le code LPPR 3102385 a été utilisée - 2015 et 2016**

Actes	2015	2016
HNCA005 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le jéjunum [Kystojéjunostomie], par laparotomie	1	2
HNCA008 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par laparotomie	2	2
HNCC021 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par coelioscopie	1	2
HNCE001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie sans guidage [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie endoscopique]	333	362
HNCH001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie transcutanée]	18	15
HNCJ001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodéoscopie avec guidage échoendoscopique	412	429
HNJA001 - Drainage externe de collection pancréatique, par laparotomie	8	7
HNJC001 - Drainage externe de collection pancréatique, par coelioscopie	4	3
HNFA012 - Nécrosectomie pancréatique, par laparotomie	19	11
HNFC027 - Nécrosectomie pancréatique, par coelioscopie	35	27
<b>TOTAL</b>	<b>833</b>	<b>860</b>

En émettant ainsi l'hypothèse que les patients relevant d'un traitement par HOT AXIOS sont ceux pour lesquels une prothèse plastique peut être utilisée, la population cible maximale de HOT AXIOS correspondrait à 850 patients.

Parmi les 850 patients dénombrés, figurent à la fois ceux susceptibles d'être traités par HOT AXIOS et ceux qui relèvent d'un drainage par prothèse plastique compte tenu des caractéristiques purement liquidiennes du pseudokyste, leurs proportions respectives ne peuvent pas être estimées. Il s'agit donc d'une estimation haute de la population concernée.

**La population cible de HOT AXIOS serait au maximum de 850 patients par an.**