

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

AVIS DE LA CNEDiMts

03 septembre 2019

Faisant suite à l'examen du 02/07/2019, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 16/07/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 03/09/2019. La CNEDiMts a adopté l'avis le 03/09/2019

CONCLUSIONS

ELLIPSYs, système d'accès vasculaire destiné à la création percutanée d'une anastomose artério-veineuse par thermofusion

Demandeur : Avenu Medical Inc. (Etats-Unis)

Fabricant : Healthlink Europe BV (Hollande)

Référence proposée par le demandeur : AMI-6005

Indications revendiquées :	Création d'une anastomose chez des patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse et présentant un diamètre minimum de vaisseau de 2,0 mm et une distance de séparation entre l'artère et la veine inférieure à 1,5 mm au niveau du site de création de l'anastomose. La création percutanée est uniquement indiquée lorsque le praticien ne recommande pas la création chirurgicale d'une fistule artérioveineuse (FAV) radiocéphalique du poignet pour cause de risque élevé d'échec.
-----------------------------------	---

Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'ELLIPSYs.
-------------------------------	---

Données analysées :	Trois études spécifiques d'ELLIPSYs sont fournies dans le dossier : <ul style="list-style-type: none"> – L'étude américaine de Hull et al (2018), prospective, multicentrique, non randomisée et incluant 107 patients suivis à 12 mois, – L'étude de Hull et al monocentrique, prospective et incluant 26 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois, – L'étude française de Mallios et al, rétrospective, monocentrique et incluant 34 patients avec un suivi moyen de 141 jours (53 – 229 jours).
----------------------------	---

Avis 2 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

La référence proposée par le demandeur est la référence AMI-6005.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Création d'une anastomose chez des patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse et présentant un diamètre minimum de vaisseau de 2,0 mm et une distance de séparation entre l'artère et la veine inférieure à 1,5 mm au niveau du site de création de l'anastomose. La création percutanée est uniquement indiquée lorsque le praticien ne recommande pas la création chirurgicale d'une fistule artérioveineuse (FAV) radiocéphalique du poignet pour cause de risque élevé d'échec. »

Contre-indications :

ELLIPSYS n'est pas destiné à traiter les patients souffrant d'une maladie vasculaire significative ou d'une calcification des vaisseaux cibles. ELLIPSYS est contre-indiqué pour la création d'anastomoses dans les vaisseaux distaux du poignet.

01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est la création d'une fistule artério-veineuse par voie chirurgicale dans le cadre de l'hémodialyse chez les patients insuffisants rénaux.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR d'ELLIPSYS.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le DNV GL Presafe AS (n°2460), Norvège.

03.2. DESCRIPTION

Le système ELLIPSYS est destiné à la création percutanée d'une anastomose entre une artère et une veine dans le but d'obtenir un abord vasculaire dans le cadre d'une hémodialyse.

Il s'agit d'un système articulé sur cathéter, utilisé pour créer une anastomose vasculaire par voie percutanée entre des vaisseaux sanguins adjacents en utilisant un chauffage thermique en courant continu (CC).

Le système est constitué de 3 composants principaux :

- L'aiguille traversant ELLIPSYS est télescopique, jetable, stérile, à usage unique. Elle est utilisée pour transpercer la paroi interne d'un vaisseau vers un vaisseau adjacent. L'aiguille est munie d'un embout arrondi atraumatique que l'opérateur peut positionner contre la paroi du vaisseau adjacent avant de faire progresser l'aiguille. Elle est compatible avec un fil-guide de 0,14 pouce.
- Le cathéter ELLIPSYS : le cathéter d'énergie thermique est flexible, stérile, à usage unique et muni d'un élément chauffant. Il possède un diamètre (de lumière) de 0,17 pouce, utilisé pour suivre le trajet d'un fil-guide de 0,14, ainsi qu'une longueur de travail de 15 cm. Enfin, l'extrémité distale du cathéter possède un élément chauffant qui permet de produire un courant thermique continu, à l'origine de la création de l'anastomose.
- Le contrôleur de puissance ELLIPSYS (référence AMI-1001) est une console électronique portable comprenant une entrée d'alimentation secteur, l'électronique de commande interne, la connexion au cathéter et l'écran d'interface utilisateur. Il permet de convertir le courant d'entrée C.A. (courant alternatif) en courant C.C. (courant continu) vers l'élément chauffant du cathéter ainsi que la régulation en circuit fermé de la température de l'élément chauffant du cathéter à partir d'un profil de température généré par le système. Le contrôleur de puissance n'est compatible qu'avec le cathéter ELLIPSYS. **Le contrôleur ne fait pas l'objet d'une demande d'inscription sur la LPPR.**

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Création d'une anastomose vasculaire par voie percutanée entre des vaisseaux sanguins adjacents en utilisant un chauffage thermique en courant continu (CC)

03.4. ACTE(S)

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Libellé de l'acte proposé : « Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire, par thermofusion, sans pose d'endoprothèse et par voie percutanée. »

Les actes existant sur la CCAM sont les actes relatifs à la création d'un accès artérioveineux (avec ou sans : thromboendartériectomie de contiguïté) (04.05.08.02) :

- EZMA004 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct sans superficialisation veineuse, chez un sujet de moins de 20 kg,
- EZMA001 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct sans superficialisation veineuse, chez un sujet de plus de 20 kg,
- EZMA002 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct avec superficialisation veineuse, chez un sujet de moins de 20 kg
- EZMA003 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct avec superficialisation veineuse, chez un sujet de plus de 20 kg
- EZCA003 : Pontage artérioveineux pour accès vasculaire, par abord direct.

ELLIPSYS ne doit être utilisé que par des médecins formés aux techniques interventionnelles. Il doit par ailleurs être utilisé sous guidage échographique et peut être utilisé sous anesthésie locale ou locorégionale selon les habitudes du praticien.

Le plateau technique comprend deux éléments nécessaires à la réalisation de la procédure :

- une table d'opération à bras ;
- un échographe.

L'acte relatif à l'utilisation du système ELLIPSYS concerne l'artère radiale proximale et la veine perforante du coude. Il ne peut pas être réalisé en bilatéral (bras droit et gauche) au cours de la même intervention.

Une anesthésie locale au site d'accès pourrait en principe être réalisée étant donné qu'il s'agit d'une ponction. Il est cependant préférable de faire une anesthésie locorégionale en utilisant la technique du bloc axillaire avec sédation car elle a un effet vasodilatateur, facilitant l'intervention et améliorant le confort du patient.

Le patient est considéré éligible à la réalisation de l'acte s'il répond à certains critères anatomiques à savoir :

- Diamètre des vaisseaux sanguins au site de l'anastomose > 2 mm ;
- Distance séparant l'artère radiale proximale de la veine perforante du coude < 1,5 mm.
- Matériel nécessaire à la réalisation de l'acte.

Le matériel nécessaire à la création d'une anastomose à l'aide du système ELLIPSYS est :

- Une aiguille de microponction correctement dimensionnée pour l'accès vasculaire (22 ga ou plus), le cas échéant ;
- Une gaine d'introduction transradiale (le cathéter ELLIPSYS a été conçu pour être utilisé avec la gaine d'introduction transradiale Glidegaine Slender 6F de Terumo uniquement (min. 0,082 pouce de diamètre intérieur x 7 cm de long). Si une autre gaine est utilisée sa compatibilité doit être vérifiée avant l'emploi.
- Un fil-guide sans enrobage de 0,14 pouce.

– Description du geste technique

Le geste technique est réalisé sur un patient en décubitus dorsal, avec le bras en extension sur un table à bras dédié, sous anesthésie locorégionale. Les différentes étapes du geste technique sont détaillées ci-dessous :

- Une ponction échoguidée est réalisée au niveau d'une veine superficielle du coude c'est-à-dire qu'une aiguille est avancée tout au long de la veine perforante du coude sous guidage échographique jusqu'au croisement avec l'artère radiale proximale avant d'établir la première communication entre le système artériel et veineux par ponction directe de l'artère.
- Un guide de 0,014 pouces et un introducteur de gaine sont ensuite placés dans l'artère radiale proximale, à travers desquels est introduit le système ELLIPSYS et avancé jusqu'à l'extrémité proximale de l'artère radiale ;
- l'introducteur est ensuite retiré et le système est activé afin de pouvoir créer une anastomose par thermofusion de tissus des parois vasculaires ;
- Après retrait du système, il y a vérification sous échographie que la fistule artérioveineuse créée possède un flux systolo-diastolique suffisant au niveau de la veine perforante ;
- Une dilatation par ballonnet de la fistule créée est ensuite réalisée afin de faciliter sa maturation ;
- Le ballonnet est retiré après vérification que le débit finalement obtenu après dilatation avoisine les 600 ml/min ;
- Une compression manuelle sur le site de ponction est appliquée pendant 2 à 3 minutes avant de placer un pansement sec qui peut être retiré le lendemain de la procédure comme pour un simple prélèvement veineux.)

– Durées associées à la chaque étape

La totalité de la procédure peut être réalisée, sous guidage échographique, par un praticien (chirurgien vasculaire ou radiologue interventionnelle) et un assistant/interne pour le placement du guide. La procédure dure en moyenne 15-20 min. Les durées associées à chaque étape sont présentées ci-dessous :

- Vérification de l'anatomie et ponction échoguidée de la veine et passage de l'aiguille à travers la veine dans l'artère radiale proximale : 1-5 min ;
- Pose de l'introducteur de gaine, positionnement du cathéter et création de l'anastomose artérioveineuse : 3-5 min ;
- Dilatation par ballonnet de l'extrémité proximale de l'artère radiale, de l'anastomose et de la veine perforante du coude : 3-5 min.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux études non spécifiques sont fournies dans le dossier :

- L'étude de Lok¹ et al prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une technique endovasculaire de création d'une anastomose artériovoineuse chez ayant une insuffisance rénale chronique. Le dispositif utilisé étant un dispositif par radiofréquence, cette étude n'a pas été retenue
- L'étude de Rajan² et al prospective, monocentrique non comparative, avait pour objectif d'évaluer l'utilisation d'un nouveau système pour la création de FAV percutanée. Compte tenu de sa méthodologie et du dispositif utilisé (non spécifique d'ELLIPSYS) cette étude n'a pas été retenue.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques d'ELLIPSYS sont fournies dans le dossier :

- L'étude américaine de Hull et al prospective, multicentrique, non randomisée et incluant 107 patients suivis à 12 mois,
- L'étude de Hull et al monocentrique, prospective et incluant 26 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois,
- L'étude française de Mallios et al rétrospective, monocentrique et incluant 34 patients avec un suivi moyen de 141 jours (53 – 229 jours).

❶ L'étude américaine de Hull³ et al prospective, multicentrique (5 centres), non randomisée avait pour objectif de comparer les performances à 90 jours du système d'accès vasculaire ELLIPSYS à un objectif de performance fondé sur une métaanalyse incluant 8 études rapportant les résultats après création d'une FAV par une technique chirurgicale.

Tous les critères d'évaluation étaient collectés dans chaque centre et adjudiqués par un « médical monitor ».

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge supérieur à 18 ans et inférieur à 80 ans ;
- Patients ayant une insuffisance rénale chronique de stade IV (insuffisance sévère) ou V (insuffisance terminale) ;
- Veine ayant les caractéristiques suivantes suite à une évaluation préopératoire :
 - Diamètre de veine adjacente $\geq 2,0$ mm au site d'anastomose ;
 - Diamètre de la veine en aval $\geq 2,0$ mm ;
- Artère radiale présentant les caractéristiques minimales suivantes, basées sur une évaluation préopératoire ;
 - Diamètre de la lumière artérielle $\geq 2,0$ mm au site de l'anastomose ;
- Diamètre entre l'artère radiale proximale et la veine adjacente $\leq 1,5$ mm ;
- Test d'Allen négatif (test visant à vérifier la suppléance de l'artère ulnaire avant toute intervention au niveau de l'artère radiale).

¹ Lok C.E. et al. Endovascular Proximal Forearm Arteriovenous Fistula for Hemodialysis Access: Results of the Prospective, Multicenter Novel Endovascular Access Trial (NEAT). Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2017; 70(4) : 486-97

² Rajan DK, Ebner A, Desai SB, Rios JM4, Cohn WE. Percutaneous creation of an arteriovenous fistula for hemodialysis access. J Vasc Interv Radiol. 2015 Apr;26(4):484-90.

³ Hull J.E. et al. The Pivotal Multicenter Trial of Ultrasound-Guided Percutaneous Arteriovenous Fistula Creation for Hemodialysis Access. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2018 ; 29(2) : 149-158.e5

Le critère de jugement principal était le taux de succès de maturation à 90 jours défini par un débit artériel brachial d'au moins 500 ml/min et un diamètre de la veine cible ≥ 4 mm à 90 jours.

L'objectif de performance était fixé à 49 % (borne inférieure du taux de succès observé dans la métaanalyse de 62,0 % (moyenne pondérée). Avec un taux de maturation attendu de 65 % pour ELLIPSYS sur le critère de résultat principal d'efficacité, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 % à 90 jours, une puissance de 85 % est atteinte dès lors que 98 patients ont complété le suivi à 90 jours. De plus un maximum de 12 patients devait être inclus dans la phase de « roll-in ». Au total un minimum 110 patients et un maximum de 120 patients devaient être inclus.

L'effet de la taille du ballon sur le succès de l'angioplastie transluminale percutanée a été modélisé à l'aide d'un modèle à effets mixtes afin de tenir compte des mesures répétées chez les sujets.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'absence de complications graves liées au dispositif, comme la perforation ou la dissection d'un vaisseau, les chocs électriques pendant la procédure d'indexation et l'embolisation d'un territoire artériel intact dans les 90 jours suivant l'intervention.

Les procédures étaient réalisées par 9 médecins incluant 1 radiologue interventionnel, 7 néphrologues. Un entraînement était effectué et 2 proctors étaient présents par site.

Entre février 2015 et juin 2016, 261 patients étaient évalués et 117 répondaient aux critères d'inclusion et de non inclusion étaient inclus.

Cent-quarante-quatre patients n'étaient pas inclus pour les raisons suivantes : 73 (50,7 %) n'avaient pas une anatomie appropriée, 16 (11,1 %) n'avaient pas souhaité participer, 13 (9,0 %) étaient éligibles à une fistule du poignet, 1 (0,7 %) avaient échoué au test d'Allen et 41 (28,5 %) étaient exclus pour des raisons médicales.

Chaque centre avait effectué 2 fistules artérioveineuses avec un proctor (10 patients) et 107 patients (âge moyen $56,7 \pm 12$ ans, 78 (73 %)) consécutifs constituaient la population en intention de traiter (ITT).

Un échec de l'abord vasculaire était rapporté pour 4 patients pour lesquels l'accès dans l'artère radiale était impossible.

Au total :

- 103 patients d'hommes étaient traités par ELLIPSYS.
- À 90 jours : 98 patients étaient éligibles (1 décès, une FAV non créée, 3 perdus de vue).
- A 1 an : 81 patients étaient éligibles à un suivi à 1 an (6 décès, 11 perdus de vue). Parmi ceux-ci 63 patients étaient hémodialysés à l'inclusion et 18 patients débutaient une hémodialyse.

Le suivi est rapporté dans le flow chart ci-dessous.

Soixante-six patients avaient un cathéter de dialyse au moment de la procédure.

La veine utilisée était la veine céphalique chez 68 patients (75,6 %) et la veine basilique chez 20 (22,2 %) patients.

Les caractéristiques des vaisseaux sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des vaisseaux

Moyenne \pm DS, mm	N = 103
Diamètre proximal de l'artère radiale	3,08 \pm 0,62
Diamètre de la veine	3,48 \pm 0,88
Distance entre l'artère et la veine	0,65 \pm 0,48

Dans 68 cas (75,6 %) la veine utilisée était la veine céphalique, la veine basilique chez 20 patients (22,2 %).

Efficacité

- Taux de succès technique de la procédure

Le taux de succès technique défini par la création d'une FAV percutanée était de 95 % (102/107 patients).

L'accès de l'aiguille dans l'artère radiale était un échec chez 4 patients et la FAV n'était pas créée chez 1 patient.

La durée moyenne de l'intervention était de 23,7 min ± 11,3 min (intervalle 8-66 min).

La durée moyenne entre la fin de l'intervention et la sortie d'hôpital : 80,4 min ± 58,0 min.

– Taux de succès clinique

Le taux de succès clinique défini par la présence d'une FAV à la sortie de l'hôpital était de 95 % (98/103).

– Taux de succès de maturation à 90 jours (critère de jugement principal)

Le taux de succès de maturation était de 86 % (92/103) à 90 jours, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de 77,6 % (p<0,0001).

La durée moyenne pour atteindre le critère de jugement principal était de 62,4 ± 47,4 jours (intervalle 21 – 378 jours).

– Critères de jugement secondaires d'efficacité

A 12 mois, le nombre total de patients ayant une ponction à 2 aiguilles était de 71/81 (87,7 %) avec un délai moyen pour la première ponction de 114,3 ± 66,2 jours (médiane 88 jours (34 – 345)).

– Maturation de la FAV

Quatre-vingt-dix-neuf patients (205 procédures) avaient nécessité une procédure afin de permettre la maturation de la FAV créée. Le délai moyen de réalisation de ces procédures était de 35,1 ± 35,0 (0-203) jours.

La nature des procédures est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2 : Procédures secondaires

Caractéristiques	Nombre de patients	Nombre de procédures	Nombre de jours*
Maturation totale	99	205	35,1 ± 35,0 (0-203)
Angioplastie transluminale percutanée	77	113**	22,8 ± 21,2 (0-100)
Embolisation de veine profonde	34	42	26,2 ± 21,9 (1-100)
Embolisation de veine superficielle	37	40	23,3 ± 16,9 (1-82)
Ligature ou embolisation de la veine médiane basilique	33	34	43,9 ± 46,3 (1-203)
Superficialisation	28	28	91,3 ± 45,4 (40-203)
Entretien total^{&}	36	66	176,8 ± 97,6 (44-371)
Angioplastie transluminale percutanée	28	51	182,6 ± 97,9 (44-369)
Embolisation	10	10	97,0 ± 32,7 (50-154)
Stent	7	8	174 ± 111,5 (49-363)

Moyenne ± écart-type (intervalle).

**le taux de succès de la dilatation était de 71/113 (63 %) (débit dans l'artère brachiale > 500 ml/min)

& procédure réalisée après que le critère de jugement principal ait été atteint ou que le patient ait été hémodialysé

– Perméabilité (estimation de Kaplan-Meier)

- Taux de perméabilité cumulée⁴ :
 - 91,6 % à 90 jours ;
 - 89,3 % à 180 jours ;
 - 86,7 à 360 jours.

⁴ Perméabilité cumulative (aussi appelée secondaire ou cumulée) : il s'agit de l'intervalle de temps s'écoulant entre la création de l'accès et le sacrifice de l'accès en incluant les reprises chirurgicales ou endovasculaires pour rétablir la fonctionnalité d'un accès thrombosé.

- Taux de perméabilité fonctionnelle⁵ :
 - 98,4 % à 90 jours ;
 - 98,4 % à 180 jours ;
 - 92,3 % à 360 jours.

Sécurité

– Critère de jugement principal de sécurité

Aucune complication grave liée au dispositif n'était rapportée à 90 jours.

– Évènements indésirables

A 12 mois, 78 évènements indésirables graves étaient rapportés chez 42 patients. Les évènements indésirables graves les plus fréquents étaient de type :

- Cardiaques (8,7 %) ;
- Immunitaires, infections et infestations (5,8 %) ;
- Respiratoires, thoraciques and médiastinaux (5,8 %) ;
- Complications chirurgicales et liées à la procédure (4,9 %) ;
- Vasculaires, sanguins et lymphatiques (8,7 %).

A 12 mois, 2 évènements indésirables graves considérés comme possiblement ou liés à la procédure étaient rapportés :

- Infection d'un cathéter d'hémodialyse à J113 jours,
- Un arrêt respiratoire

– Complications liées à la FAV

Au cours de l'étude, 6,7 % (7/103) des FAV créées ont été abandonnées à une moyenne de 101,4 jours \pm 125,5 pour différentes causes :

- Une thrombose précoce (\leq 30 jours) : 3 FAVs ;
- Un échec de thrombectomie de l'accès thrombosé : 1 FAV ;
- Une ligature chirurgicale : 3 FAVs .

Au total, 271 procédures étaient réalisées soit 2,7 procédures par patient et par an.

Toutes les complications des fistules sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Complications	Nombre (%)	Traitement
Liées à l'anastomose		
Thromboses précoces (\leq 30 jours)	12 (11,7%)	Désobstructions (9), abandons (3)
Thromboses tardives	3 (3,9%)	Désobstructions (2), abandons (1)
Sténoses d'anastomose	22 (21,4%)	Dilatation par ballonnet
Liées à la fistule		
Sténose de fistule	16 (15,5%)	Dilatation par ballonnet
Sténose centrale	4 (3,9%)	Dilatation par ballonnet ou stent
Sténose de l'arche céphalique	4 (3,9%)	Dilatation par ballonnet ou stent
Ponction difficile	7 (6,8%)	Dilatation par ballonnet ou élévation chirurgicale
Blessure	13 (12,6%)	Gestion médicale ou endovasculaire
Syndrome de vol ischémique	1 (1,0%)	Ligature de la seconde anastomose
Hypertension veineuse	3 (2,9%)	2 endovasculaires, 1 ligature
Autre		
Migration de microspires (<i>coils</i>)	1 (1,0%)	Migration aux poumons, asymptomatique
Rupture de la veine	1 (1,0%)	Traitement par <i>stent</i> durant la transposition
Neuropathie	1 (1,0%)	Transitoire du jour 7 au jour 30
Épistaxis	1 (1,0%)	Prise discontinuée d'Aspirine ou de clopidogrel
Infection	1 (1,0%)	Greffon de pontage et fil de défibrillateur retiré

– Décès

Huit patients étaient décédés. Aucun décès n'était lié au dispositif ou à la FAV.

② L'étude de Hull⁶ et al, 2017 prospective, simple bras, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'ELLIPSYS à 6 semaines après création d'une FAV pour hémodialyse.

⁵ **Perméabilité primaire fonctionnelle** qui correspond à « l'intervalle de temps s'écoulant entre la première utilisation de l'accès vasculaire créé (sa première canulation) et la première intervention visant à maintenir ou à rétablir la perméabilité ou le sacrifice de l'abord vasculaire »

⁶ Hull J.E. et al. Thermal Resistance Anastomosis Device for the Percutaneous Creation of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2017; 28(3) : 380-7

Le critère de jugement principal était le succès de la création de la FAV et la perméabilité de la FAV examinée par doppler.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge supérieur à 18 ans et inférieur à 80 ans ;
- Patients pour lesquels il a été diagnostiqué une insuffisance rénale chronique de stade IV (insuffisance sévère) ou V (insuffisance terminale) ;
- Veine présentant les caractéristiques minimales suivantes suite à une évaluation préopératoire :
 - Diamètre de veine adjacente $\geq 2,0$ mm au site d'anastomose cible ;
 - Diamètre de la veine de sortie $\geq 2,0$ mm ;
- Artère radiale présentant les caractéristiques minimales suivantes, basées sur une évaluation préopératoire ;
 - Diamètre de la lumière artérielle $\geq 2,0$ mm au site de l'anastomose ;
- Perfusion artérielle collatérale suffisante ;
- Test d'Allen négatif (test visant à vérifier la suppléance de l'artère ulnaire avant toute intervention au niveau de l'artère radiale).

Les patients étaient éligibles à la création d'une FAV chirurgicale.

Entre janvier 2014 et mars 2015, 26 patients (âge moyen $45,5 \pm 13,6$ ans, 10 hommes) (parmi les 45 « screenés ») étaient inclus dans l'étude.

A 12 mois, les données étaient disponibles chez 12 patients.

Le taux de succès technique était de 88 % (23/26).

À 6 semaines de suivi, des interventions supplémentaires ont été effectuées sur 48 % (n = 11) des FAV. À 12 mois de suivi, 36 interventions additionnelles ont été effectuées chez 23 patients, ce qui équivaut à une moyenne de 1,57 interventions par patient et par an. La nature des procédures réalisées est décrite dans le tableau

Tableau 3 : Nature des procédures réalisées

Intervention	Fréquence (%)
Angioplastie transluminale percutanée juxta anastomotique	10 (43 %)
Embolisation de la veine brachiale	6 (23 %)
ATP centrale ou au niveau de la fistule	10 (43 %)
Transposition/ Superficialisation	7 (30 %)
<i>Banding</i> / Ligature de la veine basilique	4 (17 %)
Valvulotomie	1 (4 %)
Total	38

À six semaines de suivi, 77 % (20/26) des patients avaient atteint le critère de jugement principal composite à savoir :

- 19 patients avaient un débit de l'artère brachiale supérieur à 400 ml/min ;
- 1 patient était dialysé.

Le taux de patients traités par dialyse était de :

- 80% (16/20) à trois mois ;
- 70% (14/20) à six mois (1 décès – 1 perdu de vue) ;
- 60% (12/20) à un an (3 décès).

La perméabilité fonctionnelle cumulée⁷ était de :

- 88% à six mois ;
- 75% à un an.

Aucune complication majeure d'anastomose liée au dispositif n'a été observée au cours de l'étude.

⁷ La perméabilité fonctionnelle correspond à un accès vasculaire perméable et régulièrement ponctionné lors des séances d'hémodialyse. L'adjectif « cumulée » se rapporte à une notion de survie (courbe de Kaplan-Meier) de la fistule à six mois et à un an.

Les effets indésirables survenus au cours de l'étude étaient les suivants :

Effet indésirable	Fréquence	Résultat
Décès	5 (19%)	Non liés à la fistule
Perforation de vaisseau	0	-
Dissection d'artère	0	-
Hématome	1 (4%)	Résolu
Hémorragie nécessitant une chirurgie ou une transfusion	0	-
Embolisation	0	
Œdème de la main	0	
Domage aux nerfs des membres supérieurs	0	
Syndrome de vol artériel	0	
Septicémie ou infection	0	
Ischémie	0	
Anévrisme	0	
Insuffisance cardiaque à haut débit	0	
Thrombose aiguë	3 (12%)	2 abandonnées, 1 restauré
Trajet fistuleux	1 (4%)	Le patient a eu une fistule fonctionnelle

⑤ L'étude rétrospective monocentrique française de Mallios⁸ et al avait pour objectif de décrire les résultats d'un centre utilisant ELLIPSYS.

Entre mai et octobre 2017, 34 patients étaient inclus.

Le taux de succès technique était de 33/34 (97 %).

Six patients ont nécessité une nouvelle angioplastie transluminale percutanée pour améliorer le débit de la fistule.

La perméabilité primaire était de 82 %, la perméabilité primaire assistée était de 94 % et la perméabilité secondaire était de 94 %. La durée moyenne de suivi était de 91 (6 – 182 jours). Dans les 4 à 6 semaines après la création de la FAV percutanée, tous les patients n'avaient pas débuté leur dialyse. Cependant, tous les patients en pré-dialyse répondaient aux critères de succès clinique (diamètre > 6 mm sur 10 cm et débit > 600 ml/min).

Vingt-trois patients avec un cathéter de dialyse ont reçu une ponction à deux aiguilles de leur fistule avec succès permettant ainsi le retrait du cathéter (sauf chez un patient qui a exprimé une crainte des aiguilles et qui a donc continué à être traité par cathéter).

Aucun vaisseau n'était occlus. Aucun évènement indésirable lié à la FAV n'était rapporté.

Les limites des études de Hull et al et de Mallios et al non comparatives sont notamment es suivantes : données rétrospectives (étude Maillos), monocentrique, absence de randomisation, multicritères évalués sans ajustement, durée de de suivis (4 à 6 semaines).

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Depuis 2017, aucun évènement de matériovigilance n'a a été rapporté dans le monde (et donc par conséquent, aucun en Europe ni en France).

Pendant cette période, le nombre de dispositifs vendus dans le monde était de ■■■■ dispositifs.

Au total, 3 études spécifiques au dispositif ELLIPSYS ont été fournies. L'étude Hull et al, prospective, multicentrique, simple bras, incluait 107 patients ayant une FAV radiocéphalique proximale dont 77 patients avec un suivi à 1 an. Le critère de jugement principal de cette étude évaluant le taux de succès de maturation à 90 jours était comparé à un objectif de performance défini à partir d'une métaanalyse. Les études incluent dans cette métaanalyse

⁸ Mallios A, Jennings WC, Boura B, Costanzo A, Bourquelot P, Combes M. Early results of percutaneous arteriovenous fistula creation with the Ellipsys Vascular Access System. J Vasc Surg. J Vasc Surg. 2018 Oct;68(4):1150-1156

étaient notamment non spécifiques des FAV radiocéphaliques proximales et les critères de jugement principaux de ces études n'étaient pas identiques à celui de l'étude de Hull et al. Ainsi la CNEDiMETS considère l'objectif de performance retenu comme non pertinent et souhaite disposer de données permettant de comparer les données obtenues avec les FAV percutanées créées avec ELLIPSYS aux FAV par voie chirurgicale.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessite la mise en œuvre de techniques de suppléance de la fonction rénale par transplantation ou dialyse. Hormis quelques greffes préemptives (3 % des patients incidents), dans la majorité des cas, le traitement de première intention est l'épuration extra-rénale, par dialyse. Il existe deux méthodes d'épuration extra-rénale qui se distinguent par la technique : la dialyse péritonéale utilisant le péritoine comme membrane d'échange et l'hémodialyse utilisant une membrane artificielle et une circulation extracorporelle.

L'hémodialyse nécessite la mise en place d'un accès vasculaire pour hémodialyse : fistule artérioveineuse native qui constitue le traitement de première intention, pontages artérioveineux ou mise en place d'un cathéter veineux central tunnelisé. La mise en place d'un cathéter veineux central est réservée en recours⁹ en raison des risques importants d'infection et de thrombose.

Les fistules artérioveineuses natives sont le plus souvent radio céphalique ou brachiocéphalique. Les FAV radiocéphalique au poignet constituent l'accès vasculaire de première intention¹⁰. La FAV doit être créée de préférence sur le bras non dominant. La création de ces FAV devra prendre en compte la qualité des veines et des artères, après un examen clinique et radiologique. Les FAV au bras présentent des complications plus fréquentes et notamment sont à risque plus élevées de thrombose précoce et d'absence de maturation.

ELLIPSYS permet de créer une FAV entre l'artère radiale proximale et une veine perforante du coude/pli du coude/veine communicante du coude.

Les complications des fistules artérioveineuses sont les thromboses, celles-ci peuvent être précoces (dans les 6 premières semaines suivant la création de la FAV), les défauts de maturation, les sténoses, le vol vasculaire et les anévrismes vasculaires.

Les sténoses peuvent se former au niveau de l'artère ou de la veine¹¹ mais apparaissent le plus souvent au niveau de l'anastomose artérioveineuse.

Les alternatives thérapeutiques pour le traitement des sténoses sont la chirurgie, la dilation (à l'aide d'un ballon nu ou d'un ballon à élution de principe actif), la mise en place d'une endoprothèse.

Les recommandations actuelles préconisent une intervention en cas de sténose > 50 % avec des conséquences hémodynamique¹². Une angioplastie est indiquée en cas de sténose > 50 % de la veine de drainage ou de l'artère en association avec une anomalie clinique ou physiologique (réduction du débit, augmentation de la pression veineuse lors de séances...).

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place d'ELLIPSYS dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse.

⁹ Xavier BERARD, Vincenzo BRIZZI, Sébastien DEGLISE Accès vasculaire pour hémodialyse. Collège français de chirurgie vasculaire, 2013.

http://www.cfcv.fr/site_des_reperes/BERARD%20BRIZZI%20DEGLISE%20RINCKENBACH%20Acc%C3%A8s%20vasculaires%20pour%20h%C3%A9modialyse.pdf

¹⁰ Schmidli J. *et al.* Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2018 ; 55(6) : 757-818

¹¹ Luc Turmel-Rodrigues, Claude J. Renaud. Diagnostic interventional radiology of arteriovenous accesses for hemodialysis. Springer Verlag France . 2013

¹² Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, *et al.* EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):ii88-117.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'au vu des données disponibles l'intérêt d'ELLIPSYS ne peut être établi.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est généralement classée en 5 stades de sévérité ; le stade 5 correspond à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) défini par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m²¹³.

La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance est de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 52 % à 5 ans, 33 % à 10 ans et 29 % à 12 ans. La médiane de survie est de 63,5 (62,8-64,2) mois toutes modalités de traitement confondues. La probabilité de survie des patients est fortement liée à l'âge (93 % à un an chez les moins de 65 ans contre 78 % chez les plus de 65 ans) et à l'existence de comorbidités (diabète, une ou plusieurs comorbidités vasculaires).

Les maladies cardiovasculaires représentent 24 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (13 %) et les cancers (10 %).

Entre 2002 et 2016, 9 628 décès (18 %) sont intervenus après arrêt de la dialyse, dans un délai médian de 7 jours après l'arrêt (écart interquartile : 4-16). Ainsi, pour 665 patients le décès est intervenu dans un délai de moins de 3 jours compatible avec un délai «normal» inter-dialytique. Pour ces patients, l'arrêt de dialyse ne peut donc être considéré comme la cause de décès.

Les patients décédés après arrêt de dialyse ont en moyenne 81 ans versus 77 ans chez ceux décédés sans interruption de traitement. Le motif d'arrêt de dialyse est renseigné dans plus de 90 % des cas : refus du patient de poursuivre la dialyse 15 %, complication médicale 57 %, les deux dans 8 % des cas, autre cause, 9 % des cas.

En 2016, 7 134 décès en dialyse ont été enregistrés pour 39 213 personnes-années à risque de décéder en dialyse.

L'insuffisance rénale est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Au 31 décembre 2016¹⁴, la prévalence globale de l'insuffisance rénale terminale était de 84 683 personnes en suppléance dont 46 872 en dialyse et 37 811 personnes porteuses d'un greffon rénal fonctionnel. Elle est 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Depuis 2012, l'écart entre les taux standardisés de prévalence de l'IRTT par dialyse et par greffe diminue, la prévalence de la greffe augmentant de +3% contre +2 % pour la dialyse, du fait de l'augmentation du nombre annuel de greffes et de la meilleure survie des greffés.

En 2016, 11 029 personnes (10 590 dialyses et 439 greffes rénales) ont commencé un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale (IRT) en France. L'incidence globale de l'IRTT qui était stable de 2009 à 2011, tendait à augmenter jusqu'en

¹³ Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=13

¹⁴ Agence de biomédecine. Rapport annuel REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) 2016. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la Biomédecine; 2013. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.compressed.pdf>.

2015, de 2,3 % par an, dans toutes les tranches d'âge au-dessus de 45 ans, a diminué de 2,4 % entre 2015 et 2016.

04.2.3. IMPACT

ELLIPSYS répond à un besoin déjà couvert par les FAV chirurgicales.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt d'ELLIPSYS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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