

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****VENOVO****Endoprothèse veineuse auto-expansible**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 septembre 2021

Faisant suite à l'examen du 8 juin 2021 puis à l'examen du 22 juin 2021 au cours duquel ont été portées à la connaissance de la CNEDiMTS de nouvelles données de matériovigilance, la CNE-DiMTS a adopté le projet d'avis le 6 juillet 2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 7 septembre 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 septembre 2021.

Demandeur : BARD France SAS (France)**Fabricant** : ANGIOMED GMBH & CO. MEDIZINTECHNIK KG (Allemagne)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications revendiquées	Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) iliofémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP $\geq$ C3 ou score VCSS $\geq$ 2) incluant les lésions de type : – Thrombose veineuse profonde aiguë, – Syndrome post-thrombotique, – Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett, – Ou toutes combinaisons des lésions précitées
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données spécifiques Étude clinique – Les résultats intermédiaires de l'étude VERNACULAR, multicentrique, non randomisée, avec collecte prospective des données et incluant 170 patients ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse veineuse VENOVO chez les patients ayant une lésion obstructive $\geq$ 50 % symptomatique iliofémorale (rapport d'étude)

- L'étude allemande de Lichtenberg et al avec collecte prospective des données, monocentrique, non randomisée simple bras chez les patients ayant des lésions veineuses symptomatiques iliofémorales non maligne ou un syndrome post-thrombotique en pratique courante, incluant 79 patients dont 44 suivis à 24 mois,
- L'étude Tang et al avec collecte prospective des données, bicentrique, non randomisée simple bras incluant 60 patients avec un suivi médian de 283 jours (IQR : 211 – 370).

Données de matériovigilance

- Données de matériovigilance
- Information de sécurité relative à VENOVO informant du retrait de tous les lots non expirés de l'endoprothèse VENOVO en raison de problèmes de déploiement du stent (données publiées sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé le 10 juin 2021).

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte(s) associé(s)	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Longueur du cathéter : 800 mm							
Lon Diam	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm	140 mm	160 mm
10 mm	VENEM1004 0	VENEM1006 0	VENEM1008 0	VENEM1010 0	VENEM1012 0	VENEM1014 0	VENEM1016 0
12 mm	VENEM1204 0	VENEM1206 0	VENEM1208 0	VENEM1210 0	VENEM1212 0	VENEM1214 0	VENEM1216 0
14 mm	VENEM1404 0	VENEM1406 0	VENEM1408 0	VENEM1410 0	VENEM1412 0	VENEM1414 0	VENEM1416 0
16 mm	VENEM1604 0	VENEM1606 0	VENEM1608 0	VENEM1610 0	VENEM1612 0	VENEM1614 0	VENEM1616 0
18 mm	VENEM1804 0	VENEM1806 0	VENEM1808 0	VENEM1810 0	VENEM1812 0	VENEM1814 0	VENEM1816 0
20 mm	VENEM2004 0	VENEM2006 0	VENEM2008 0	VENEM2010 0	VENEM2012 0	VENEM2014 0	VENEM2016 0

Longueur du cathéter : 1 200 mm							
Longueur/ Dia- mètre	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm	140 mm	160 mm
10 mm	VENEL10040	VENEL10060	VENEL10080	VENEL10100	VENEL10120	VENEL10140	VENEL10160
12 mm	VENEL12040	VENEL12060	VENEL12080	VENEL12100	VENEL12120	VENEL12140	VENEL12160
14 mm	VENEL14040	VENEL14060	VENEL14080	VENEL14100	VENEL14120	VENEL14140	VENEL14160
16 mm	VENEL16040	VENEL16060	VENEL16080	VENEL16100	VENEL16120	VENEL16140	VENEL16160
18 mm	VENEL18040	VENEL18060	VENEL18080	VENEL18100	VENEL18120	VENEL18140	VENEL18160
20 mm	VENEL20040	VENEL20060	VENEL20080	VENEL20100	VENEL20120	VENEL20140	VENEL20160

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP $\geq$ C3 ou score VCSS $\geq$ 2) incluant les lésions de type :

- Thrombose veineuse profonde aiguë,
- Syndrome post-thrombotique,
- Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett,
- Ou toutes combinaisons des lésions précitées. »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est les aux autres endoprothèses nues, auto-expansibles distribuées en France.

1.4.3 ASA revendiquée

L'ASA revendiquée est une ASA IV.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'endoprothèse VENOVO sur la LPPR.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par le BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système VENOVO est conçu pour libérer une endoprothèse auto-expansible dans le système vasculaire veineux périphérique via une gaine. Le système VENOVO se compose des éléments suivants :

- Une endoprothèse auto-expansible, nue, en nitinol (alliage de nickel-titane). Il s'agit d'une prothèse souple à fines mailles tubulaires qui atteint son diamètre final (non contraint) quand l'endoprothèse se déploie dans le vaisseau cible. Au total, l'endoprothèse comporte 12 marqueurs situés aux extrémités du stent, à raison de six à chaque extrémité. Trois d'entre eux à chaque extrémité sont des marqueurs radio-opaques au tantale, les trois autres étant constitués de nitinol (nickel-titane).
- Un système de mise en place triaxial sur fil composé d'un tube interne qui contient la lumière interne du fil-guide, une gaine de libération du stent et une gaine de stabilisation du système, tous reliés par l'intermédiaire d'une poignée. La lumière interne du fil-guide comporte à l'extrémité proximale un raccord Luer et à l'extrémité distale un embout de cathéter. La lumière interne du fil-guide est conçue pour recevoir un fil-guide compatible de 0,035 inch (0,89 mm). L'endoprothèse auto-expansible est contrainte dans l'espace situé entre la lumière interne du fil-guide et la gaine de libération de l'endoprothèse. Avant le déploiement, le curseur de verrouillage de

sécurité doit être débloqué. Le déploiement de l'endoprothèse se déclenche en faisant tourner la grande molette sur la poignée. Le retrait du cathéter distal s'opère en utilisant soit la grande molette pour un déploiement lent soit la petite molette pour un déploiement plus rapide de l'endoprothèse.

La gaine d'introduction est de 8F pour les diamètres d'endoprothèses de 10 et 12 mm, de 9F pour un diamètre d'endoprothèse de 14 mm, de 10 F pour les diamètres d'endoprothèse de 16, 18 et 20 mm.

Des essais non cliniques ont montré que l'endoprothèse VENOVO mise en place au sein des veines iliaques et fémorales est compatible avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sous certaines conditions. Sur la base des tests précliniques, les patients porteurs du stent veineux VENOVO peuvent subir un examen d'imagerie sans danger immédiatement dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 ou 3 Tesla,
- Gradient spatial de 3 000 Gauss/cm ou moins,
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyen pour le corps entier maximum de 2 W/kg pendant 15 minutes d'exposition pour les repères au-dessus du nombril et de 1 W/kg pour les repères au-dessous du nombril,
- Fonctionnement en mode normal du système IRM.

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), les actes associés à la pose d'une endoprothèse sont référencés sous les chapitres « Désobstruction de veine du membre inférieur » et « Dilatation intraluminaire de veine du membre inférieur ».

Code	Libellé
EGPF001	Recanalisation de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.
EGAF002	Dilatation intraluminaire de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données spécifiques

3 études sont fournies dans le dossier :

- Les résultats intermédiaires de l'étude VERNACULAR, multicentrique, non randomisée, avec collecte prospective des données et incluant 170 patients ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse veineuse VENOVO chez les patients ayant une lésion obstructive ≥ 50 % symptomatique iliofémorale (rapport d'étude)

- L'étude allemande de Lichtenberg et al avec collecte prospective des données, monocentrique, non randomisée simple bras chez les patients ayant des lésions veineuses symptomatiques iliofémorales non maligne ou un syndrome post-thrombotique en pratique courante, incluant 79 patients dont 44 suivis à 24 mois,
- L'étude Tang et al avec collecte prospective des données, bicentrique, non randomisée simple bras incluant 60 patients avec un suivi médian de 283 jours (IQR : 211 – 370).

Étude 1 : VERNACULAR

L'étude VERNACULAR avec collecte prospective des données, multicentrique, non-randomisée, simple bras avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse veineuse VENOVO chez les patients ayant une lésion obstructive ≥ 50 % symptomatique iliofémorale.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient ayant une obstruction symptomatique (non maligne) de l'écoulement veineux au sein des segments veineux ilio-fémoraux (obstruction unilatérale de la veine fémorale commune, de la veine iliaque externe, de la veine iliaque commune ou de toute combinaison de ces veines) de ≥ 50 %, déterminée par une veinographie de contraste par cathéter.
- Patient ayant une obstruction symptomatique (non maligne) de(s) segment(s) veineux ilio-fémoraux avec une classe CEAP¹ "C" ≥ 3 ou un score de douleur VCSS² de ≥ 2 .
- Le(s) diamètre(s) du/des vaisseaux de référence(s) est/sont compris entre 7 mm et 19 mm, selon l'estimation visuelle de l'investigateur.

Le critère de jugement principal de l'étude était composé de 2 co-critères primaires :

- Un critère primaire d'efficacité : la perméabilité primaire à 12 mois post-intervention, définie comme l'absence de revascularisation du vaisseau cible (TVR) ; l'absence d'occlusion par thrombus et de sténose > 50 %, mesurée par échographie Doppler.
- Un critère primaire de sécurité : l'absence, jusqu'à 30 jours post-procédure, d'événements indésirables majeurs définis comme suit :
 - TVR ;
 - Décès liés à l'endoprothèse et/ou à la procédure d'implantation ;
 - Amputation majeure du membre cible ;
 - Embolie pulmonaire cliniquement significative (symptomatique avec douleur thoracique, hémoptysie, dyspnée, hypoxie, etc.) ;
 - Lésion vasculaire nécessitant une intervention chirurgicale ou endovasculaire ;
 - Embolisation/migration de l'endoprothèse ;
 - TVP aiguë liée au dispositif et/ou à la procédure

L'analyse du critère principal d'efficacité visait à comparer l'endoprothèse VENOVO par rapport à un objectif de performance fondé sur l'efficacité des autres endoprothèses veineuses à 12 mois. L'objectif de performance d'efficacité était établi en prenant en compte une marge de non-infériorité de 10 %, par rapport à la moyenne pondérée du taux de perméabilité primaire à 12 mois issue de la littérature³,

¹ classification Clinique Étiologique Anatomique Physiopathologique (CEAP)

² Le score VCSS révisé comprend 10 critères cliniques (douleur, varices, œdème veineux, pigmentation de la peau, inflammation, induration, nombre d'ulcères actifs, durée de l'ulcération active, taille de l'ulcération active et niveau de conformité au traitement médical de compression) notés de 0 à 3 (score total maximal possible, 30) : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = grave. Le score total VCSS est la somme de tous les scores d'évaluation VCSS pour les 10 critères

³ Ces objectifs de performance ont été calculés sur la base de 29 études publiées entre 1997 et 2014 portant sur d'autres traitements endovasculaires incluant les endoprothèses veineuses utilisées dans les indications faisant l'objet de la présente demande (SPT ou NIVL)

pour une cohorte composée de 55 % de patients ayant un syndrome post-thrombotique (SPT) (taux de perméabilité primaire de 77,1 %) et de 45 % de patients ayant des lésions de la veine iliaque non thrombotique (NIVL) (taux de perméabilité primaire de 93,4 %).

L'objectif de performance de sécurité était de 89 %. Il était établi en prenant en compte une marge de non-infériorité de 10 % par rapport au taux moyen d'absence d'événements indésirables majeurs à 30 jours issu de la littérature, taux qui était de 89 %.

Les événements indésirables étaient revus et adjudiqués par un comité indépendant.

Afin de déterminer la taille de l'échantillon et afin d'atteindre une puissance de 85 % lorsque la proportion de patients de la cohorte NIVL était de 20% et la proportion de patients PTS de 80%, une taille d'échantillon de 138 patients était nécessaire.

L'estimation⁴ de la perméabilité primaire à 12 mois issue de la littérature était de 80 % et l'objectif de performance de la perméabilité primaire était de 70 % (utilisé comme proportion nulle). La répartition réelle des patients NIVL : SPT était de 45 : 55, ainsi selon cette répartition, un échantillon de taille inférieure aurait été suffisant pour maintenir une puissance de 85 %. Avec la même taille d'échantillon que celle prévue au protocole (138 sujets), une puissance > 85% été atteinte. Cent soixante-dix (170) patients ont été inclus afin de tenir compte des potentiels patients perdus de vue (Bard estimait qu'environ 50 % des patients ayant donné leur consentement ne répondraient pas aux critères d'éligibilité).

Entre le 15 juin 2016 et le 1er mai 2017, 231 patients avaient donné leur consentement pour participer à l'étude VERNACULAR, dans 22 centres (21 centres actifs) : 170⁵ patients étaient traités avec VENOVO et constituaient la population en intention -de-traiter (ITT)⁶. Cent cinquante-six patients étaient disponibles pour l'analyse du critère de jugement d'efficacité à 12 mois au moment du gel de la base le 17 juillet 2018.

Parmi les 14 patients pour lesquels les données à 12 mois n'étaient pas disponibles : 3 patients avaient retiré leur consentement, 4 patients étaient décédés, 3 patients étaient perdus de vue et les données étaient manquantes pour 4 patients.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 1.

Deux cent dix-neuf endoprothèses VENOVO étaient utilisés chez 170 patients. Le diamètre moyen des endoprothèses VENOVO utilisé était de 15,9 ($\pm$ 2,1) mm, la longueur moyenne de 93,5 ($\pm$ 31,7) mm.

⁴ La répartition NIVL:PTS de 20:80 a été basée sur la meilleure estimation de la société BARD.

⁵ 61 patients n'étaient pas traités en raison : 58 patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité (39 patients n'avaient pas Patient ayant une obstruction symptomatique (non maligne) de l'écoulement veineux au sein des segments veineux ilio-fémoraux (obstruction unilatérale de la veine fémorale commune, de la veine iliaque externe, de la veine iliaque commune ou de toute combinaison de ces veines) de $\geq$ 50 %, déterminée par une veinographie de contraste par cathéter) et 3 patients bien que répondant aux critères d'éligibilité n'étaient pas traités avec ce dispositif.

⁶ La population ITT était constituée des patients ayant donné leur consentement et ayant reçu le cathéter VENOVO (c'est-à-dire que le système de pose a pénétré dans le corps du patient).

Les patients chez lesquels l'endoprothèse VENOVO n'avait pas été implantée (mais dont le cathéter de pose avait pénétré dans leur organisme) avaient fait l'objet d'une visite de suivi à 30 jours pour évaluer tout événement de sécurité et sont inclus dans les analyses ITT et PP.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	PTS N = 93	NIVL N = 77	Total N = 170
Age (ans)	49,8 (14,96)	55,0 (15,36)	52,1 (15,32)
IMC (kg/m2)	28,57 (6,36)	29,12 (7,65)	28,82 (6,95)
Homme	42 (45,2)	21 (27,3)	63 (37,1)
Type de pathologie			
PTS	93 (100,0)	0	93 (54,7)
NIVL	0	77 (100,0)	77 (45,3)
Nombre de lésions cibles			
1	81 (87,1)	73 (94,8)	154 (90,6)
2	12 (12,9)	4 (5,2)	16 (9,4)
Nombre d'endoprothèses VENOVO implantées			
1	53 (57,0)	69 (89,6)	122 (71,8)
2	39 (41,9)	8 (10,4)	47 (27,6)
3	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Pathologies cardiovasculaire			
Toute pathologie cardiovasculaire	93 (100,0)	77 (100,0)	170 (100,0)
AVC	2 (2,2)	2 (2,6)	4 (2,4)
Angor	3 (3,2)	2 (2,6)	5 (2,9)
Hypertension	27 (29,0)	28 (36,4)	55 (32,4)
Pathologie coronarienne	6 (6,5)	9 (11,7)	15 (8,8)
Infarctus du myocarde (IDM)	3 (3,2)	3 (3,9)	6 (3,5)
Accident ischémique transitoire (AIT)	2 (2,2)	1 (1,3)	3 (1,8)
Cardiomyopathie	2 (2,2)	1 (1,3)	3 (1,8)
Valvulopathie	1 (1,1)	1 (1,3)	2 (1,2)
Thrombose veineuse profonde (TVP)	92 (98,9)	0	92 (54,1)
Syndrome de Cockett	35 (37,6)	67 (87,0)	102 (60,0)
Pathologie des valves veineuses	7 (7,5)	5 (6,5)	12 (7,1)
Varices	71 (76,3)	62 (80,5)	133 (78,2)
Dyslipidémie	20 (21,5)	27 (35,1)	47 (27,6)
Pathologie artérielle périphérique	6 (6,5)	12 (15,6)	18 (10,6)
Fibrillation auriculaire	4 (4,3)	2 (2,6)	6 (3,5)
Arythmie (autre que fibrillation auriculaire)	3 (3,2)	5 (6,5)	8 (4,7)
Autre	19 (20,4)	24 (31,2)	43 (25,3)
Pathologie rénale			
Toute pathologie rénale	7 (7,5)	3 (3,9)	10 (5,9)
Pathologie rénale chronique	2 (2,2)	2 (2,6)	4 (2,4)
Insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique $\geq 2,5$ mg/dL)	1 (1,1)	0	1 (0,6)

	PTS N = 93	NIVL N = 77	Total N = 170
Urémie	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Autre	5 (5,4)	2 (2,6)	7 (4,1)
Autre comorbidités			
Toute autre comorbidités	72 (77,4)	64 (83,1)	136 (80,0)
Diabète	5 (5,4)	13 (16,9)	18 (10,6)
Trouble de la coagulation	7 (7,5)	0	7 (4,1)
Cancer	6 (6,5)	8 (10,4)	14 (8,2)
Trouble gastrointestinal	11 (11,8)	7 (9,1)	18 (10,6)
Trouble génito-urinaire	5 (5,4)	3 (3,9)	8 (4,7)
Trouble respiratoire	13 (14,0)	7 (9,1)	20 (11,8)
Trouble hépatique	4 (4,3)	2 (2,6)	6 (3,5)
Lupus érythémateux systémique	2 (2,2)	0	2 (1,2)
Tabagisme actif	28 (30,1)	30 (39,0)	58 (34,1)
Réaction allergique, sensibilité ou intolérance au nickel ou au titane, aux produits de contraste, aux médicaments antiplaquettaires, anticoagulants ou thrombolytiques	3 (3,2)	5 (6,5)	8 (4,7)
Autre	60 (64,5)	54 (70,1)	114 (67,1)

– Efficacité

– Critère de jugement principal

La perméabilité primaire à 12 mois était évalué chez 145 patients⁷ en mITT (80 dans le groupe PTS et 77 dans le groupe NIVL). Les résultats sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Analyse du critère de jugement principal (mITT)

	PTS (N = 93) n/N (%) [IC 90%]	NIVL (N = 77) n/N (%) [IC 90%]	Cohorte totale Analyse non pondérée (N = 170) n/N (%) [IC 90%]	Cohorte totale Analyse pondérée* (N = 170) % [IC 90%]	p-value
Perméabilité primaire à 12 mois	65/80 (81,3) [72,6 ; 88,1]	63/65 (96,9) [90,6 ; 99,5]	128/145 (88,3) [82,9 ; 92,4]	88,3 [82,4 ; 94,2]	<0,0001
Patient en échec de perméabilité primaire à 12 mois**	15/80 (18,8)	2/65 (3,1)	17/145 (11,7)	11,7	
TVR	11/80 (13,8)	1/65 (1,5)	12/145 (8,3)	8,3	
Occlusion par thrombus	1/80 (1,3)	0	1/145 (0,7)	0,7	
Sténose > 50%	7/80 (8,8)	1/65 (1,5)	8/145 (5,5)	5,5	

* L'analyse totale pondérée est l'association des taux de perméabilité primaire combinés de PTS pondérés à 55% et NIVL pondérés à 45 %. Son IC à 90 % et sa valeur p unilatérale proviennent des statistiques Z pondérées et le taux de perméabilité combiné a été testé par rapport à l'objectif de performance prédéfini de 74 % issu de la littérature.

⁷ 25 patients n'étaient pas inclus dans l'analyse : 7 patients avaient arrêté l'étude, les données étaient manquantes chez 5 patients, l'écho-doppler était manquant chez 12 patients

** Un patient peut être en échec de perméabilité primaire pour plusieurs raisons.

Des analyses en sous-groupe en fonction de la pathologie traitée (NIVL ou SPT) étaient réalisées. Parmi les sous-groupes présentant des valeurs p significatives (ethnicité, race et type de pathologie veineuse). Cependant la puissance de cette étude n'était pas calculée pour ces sous-groupes.

Les analyses de sensibilité par imputations multiples mettaient en évidence un taux de perméabilité primaire de 89 % IC [IC 90 % 83,9 ; 95,9 %], $p < 0,0001$ par rapport à l'objectif de performance de 74 %). Les résultats de l'analyse de sensibilité prenant en compte le scénario le plus défavorable ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative ($p = \text{NS}$).

- Critères de jugement secondaires
 - Score VCSS à 12 mois

Les résultats du score VCSS sont rapportés dans le tableau 3. A 12 mois, le score VCSS avait diminué de -1,7 [IC 95 % -1,81 ; -1,49], $p < 0,001$

Tableau 3 : Score VCSS à 12 mois (ITT)

Score VCSS		PTS (N = 93)	NIVL (N = 77)	Total (N = 170)	p-value
	N	83	72	155	
Valeur initiale	Moyenne (95% IC)	2,2 (2,08 ; 2,35)	2,3 (2,14 ; 2,44)	2,3 (2,15 ; 2,35)	
12 Mois	Moyenne (95% IC)	0,7 (0,48 ; 0,90)	0,5 (0,33 ; 0,67)	0,6 (0,46 ; 0,74)	
Différence moyenne entre le score à 12 mois et la valeur initiale	Moyenne (95% IC)	-1,5 (-1,75 ; -1,31)	-1,8 (-2,02 ; -1,57)	-1,7 (-1,81 ; -1,49)	<,0001

- Score CIVIQ⁸ à 12 mois

Le score CIVIQ d'évaluation de la qualité de vie à 12 mois diminue de manière significative par rapport à l'inclusion. L'évolution du score CIVIQ est rapporté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Évolution du score de qualité de vie CIVIQ

Score de qualité de vie CIVIQ-20		PTS (N = 93)	NIVL (N = 77)	Total (N = 170)	p-value
	N	81	72	153	
Valeur initiale	Moyenne (IC 95%)	52,5 (48,62 ; 56,37)	45,7 (41,81 ; 49,52)	49,3 (46,52 ; 52,04)	
12 Mois	Moyenne (IC 95%)	34,0 (30,45 ; 37,63)	33,1 (29,32 ; 36,88)	33,6 (31,02 ; 36,17)	
Différence moyenne entre le score à 12 mois et la valeur initiale	Moyenne (IC 95%)	-18,5 (-22,23 ; -14,68)	-12,6 (-16,48 ; -8,66)	-15,7 (-18,41 ; -12,96)	<,0001

⁸ Le score de qualité de vie CIVIQ-20 est un questionnaire de 20 questions, qui fournit un indice global et un aperçu de 4 dimensions de qualité de vie : "douleur" (4 questions), "physique" (4 questions), "psychologique" (9 questions) et "sociale" (3 questions). Les critères de l'échelle CIVIQ-20 sont notés de 1 à 5. Un score faible correspond à une meilleure qualité de vie du patient. Le score total de l'échelle CIVIQ-20 est la somme des 20 scores. Le score de chaque dimension a été obtenu en additionnant les scores de chaque élément constitutif de cette dimension. Le score CIVIQ-20 peut donc être compris entre 20 qui correspond à une qualité de vie parfaite et 100 qui au contraire correspond à une qualité de vie fortement détériorée.

– Autres critères de jugement secondaires sans hypothèse prédéfinie

Les autres critères de jugements d'efficacité secondaire sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Score de qualité de vie CIVIQ-20	PTS (N = 93) n/N (%)	NIVL (N = 77) n/N (%)	Total (N = 170) n/N (%)	IC 95%
Succès technique aigu⁹	93/93 (100)	77/77 (100)	170/170 (100)	[97.9,100.0]
Succès de la procédure aigu¹⁰	91/93 (97.8)	77/77 (100.0)	168/170 (98.8)*	[95.8,99.9]
Succès de la lésion	93/93 (100)	77/77 (100)	170/170 (100)	[97.9,100.0]
Absence de TLR				
30 jours	87/93 (93.5)	77/77 (100.0)	164/170 (96.5)	[92.5,98.7]
6 mois	84/93 (90.3)	77/77 (100.0)	161/170 (94.7)	[90.2,97.6]
12 mois	78/89 (87.6)	73/74 (98.6)	151/163 (92.6)	[87.5,96.1]
Absence de TVR				
30 jours	87/93 (93.5)	77/77 (100.0)	164/170 (96.5)	[92.5,98.7]
6 mois	84/93 (90.3)	77/77 (100.0)	161/170 (94.7)	[90.2,97.6]
12 mois	78/89 (87.6)	73/74 (98.6)	151/163 (92.6)	[87.5,96.1]
Absence de fracture de stent à 12 mois	72/72 (100)	65/65 (100)	137/137 (100)	

*2 TVR liés au dispositif ou à la procédure

– **Sécurité**

– Critère de jugement principal

L'absence d'évènement indésirable majeur à 30 jours est rapporté dans le tableau 5. Tous les patients n'ayant pas un EIM mais ayant arrêté l'étude avant 30 jours étaient considérés comme n'ayant pas d'EIM et étaient inclus dans l'analyse. Le critère de jugement principal de sécurité est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Critère de jugement principal de sécurité à 30 jours (ITT)

Critère de jugement primaire de sécurité	PTS (N = 93) n/N (%)	NIVL (N = 77) n/N (%)	Total N = 170 n/N (%)	[IC 90%]	p-value test uni- latéral
Absence d'évènements indésirables majeurs à 30 jours	82/93 (88,2)	77/77 (100,0)	159/170 (93,5)	[89,5 ; 96,3]	0,0322
EIM à 30 jours	11/93 (11,8)	0	11/170 (6,5)	-	
TVR	6/93 (6,5)	0	6/170 (3,5)	-	
Embolie pulmonaire*	1/93 (1,1)	0	1/170 (0,6)		
TVP lié au dispositif ou à la procédure	10/93 (10,8)	0	10/170 (5,9)		

*cliniquement significative

⁹ Le succès technique aigu était défini comme un déploiement réussi du ou des endoprothèses au sein de la lésion cible avec une couverture adéquate de la lésion, telle qu'évaluée par l'investigateur

¹⁰ Le succès procédural aigu était défini comme une réussite technique aigu sans incidence d'EIM entre la procédure d'implantation et la sortie d'hôpital.

Les analyses réalisées selon l'âge, le genre, l'ethnicité, la race et la typologie de pathologie veineuse, n'ont montré aucune différence significative entre les sous-groupes évalués.

— Événements indésirables

Les événements indésirables et les événements graves à 12 mois sont rapportés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Événements indésirables à 12 mois (rapportés par les sites) (ITT°)

	PTS (N=93)		NIVL (N=77)		VENOVO (N=170)	
	Par événement	Par patient*	Par événement	Par patient	Par événement	Par patient*
Tout événement indésirable (EI)	152	59 (63,4%)	125	46 (59,7%)*	277	105 (61,8%)
Envoyé au laboratoire central pour adjudication	75		54		129	
En lien avec l'endoprothèse						
Causé par l'endoprothèse	3	3 (3,2%)	1	1 (1,3%)	4	4 (2,4%)
Possiblement causé par l'endoprothèse	18	16 (17,2%)	13	9 (11,7%)	31	25 (14,7%)
Non causé par l'endoprothèse	131	40 (43,0%)	111	36 (46,8%)	242	76 (44,7%)
En lien avec la procédure d'implantation						
Causé par la procédure	8	8 (8,6%)	7	6 (7,8%)	15	14 (8,2%)
Possiblement causé par la procédure	21	17 (18,3%)	17	11 (14,3%)	38	28 (16,5%)
Non causé par la procédure	123	34 (36,6%)	101	29 (37,7%)	224	63 (37,1%)

*patients ayant au moins un événement indésirable

**les causes de décès étaient adjudiquées comme inconnu chez 2 patients et pour 2 patients les décès étaient jugés comme non liées à la procédure ou au dispositif

***1 amputation majeure

Tableau 7 : Événements indésirables graves et majeurs à 12 mois (rapportés par les sites) (ITT°)

	PTS (N=93)		NIVL (N=77)		VENOVO (N=170)	
	Par événement	Par patient*	Par événement	Par patient	Par événement	Par patient*
Événement indésirable grave (EIG) rapportés par les sites	50	29 (31,2%)	27	18 (23,4%)	77	47 (27,6%)
En lien avec l'endoprothèse						
Causé par l'endoprothèse	0	0	0	0	0	0
Possiblement causé par l'endoprothèse	10	9 (9,7%)	0	0	10	9 (5,3%)
Non causé par l'endoprothèse	40	20 (21,5%)	27	18 (23,4%)	67	38 (22,4%)

En lien avec la procédure d'implantation						
Causé par la procédure	1	1 (1,1%)	1	1 (1,3%)	2	2 (1,2%)
Possiblement causé par la procédure	5	5 (5,4%)	2	2 (2,6%)	7	7 (4,1%)
Non causé par la procédure	44	23 (24,7%)	24	15 (19,5%)	68	38 (22,4%)
EI lié à l'endoprothèse et non anticipé	0	0	0	0	0	0
EIM	9	8 (8,6%)	0	0	9	8 (4,7%)
Amputation du membre cible	0	0	1***	1 (1,3%)	1	1 (0,6%)
Réintervention sur le membre cible	18	14 (15,1%)	13	11 (14,3%)	31	25 (14,7%)
Décès	3	3 (3,2%)	1	1 (1,3%)	4**	4 (2,4%)

Les événements indésirables graves les plus fréquents possiblement liés au dispositif étaient les troubles généraux et les affections au site d'accès vasculaire (10 (5,9 %) patients), qui comprenaient 6 (3,5%) thromboses du dispositif et 3 (1,8%) occlusions du dispositif. Les événements indésirables graves les plus fréquents possiblement liés à la procédure d'implantation étaient, quant à eux, des troubles généraux et des affections au site d'accès vasculaire (11 (6,5 %) patients), qui comprenaient 5 (2,9 %) thromboses du dispositif et 3 (1,8%) occlusions du dispositif.

L'étude VERNACULAR est une étude multicentrique, non randomisée avec collecte prospective des données. Les résultats des analyses de sensibilité avec imputation multiples sur le critère de jugement principal d'efficacité mettent en évidence une différence statistiquement significative par rapport à l'objectif de performance défini a priori. Les résultats de l'analyse de sensibilité prenant en compte le scénario le plus défavorable ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative.

L'objectif de performance a cependant été calculé à partir d'une méta-analyse d'étude pour la plupart rétrospectives monocentriques (21/29), ce qui en limite la validité.

Étude 2 Lichtenberg et al

L'étude allemande de Lichtenberg^{11, 12} et al avec collecte prospective des données, monocentrique, non randomisée simple bras avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse VENOVO chez les patients ayant des lésions veineuses symptomatique iliofémorale non maligne ou un syndrome post-thrombotique en pratique courante.

Les patients consécutifs âgés de plus de 18 ans, et ayant une obstruction veineuse symptomatique chronique, non maligne iliofémorale non maligne ou un SPT et ayant reçu une évaluation clinique standardisée, étaient inclus dans cette étude.

¹¹ Lichtenberg MKW, Stahlhoff WF, Stahlhoff S, Özkapi A, Breuckmann F, de Graaf R. Venovo venous stent for treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions – long-term efficacy and safety results from the Arnsberg venous registry. Vasa. 22 juill 2020 ;1-7

¹² Lichtenberg MKW, de Graaf R, Stahlhoff WF, Özkapi A, Rassaf T, Breuckmann F. Venovo venous stent in the treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions – short-term results from the Arnsberg venous registry. Vasa. 1 mars 2019 ;48(2) :175-80.

Entre janvier 2016 et février 2017, une endoprothèse veineuse VENOVO était implantée chez 79 patients (âge moyen 57 ± 16 ans), 44 (56 %) femmes). Vingt-neuf patients avaient une NIVL avec un syndrome de Turner et 50 patients un SPT.

La durée moyenne de suivi était de 708 ± 112 jours. Les patients avaient tous des douleurs et un œdème veineux. 99 % (pas de valeur absolue rapportée) des patients avaient une compression.

Le suivi à 2 ans était disponible chez 44 patients.

17 (22 %) des patients avaient une occlusion totale. Le score rVCSS à l'inclusion était de $9,1 \pm 4,2$ (39 (49 %) patients avaient un score ≥ 8) et le score CEAP de $3,4 \pm 0,8$. Huit patients avaient un score CEAP ≥ 5 .

Les caractéristiques de la procédure sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	Total (N = 79)	NIVL (N = 29)	SPT (N = 50)	P-Value
	N (%) / moyenne $\pm$ ET			
Vaisseau cible proximal (%)				NS
– Veine iliaque commune	71 (90)	27 (93)	44 (88)	
– Veine iliaque externe	7 (9)	1 (3)	6 (12)	
– Veine fémorale commune	1 (1)	1 (3)	0 (0)	
Vaisseau cible, nbr/membre (%)				0,002
– 1	32 (41)	19 (66)	13 (26)	
– 2	33 (42)	6 (21)	27 (54)	
– 3	14 (18)	4 (14)	10 (20)	
Membre gauche affecté (%)	55 (70)	27 (93)	28 (56)	< 0,001
Longueur totale des stents, mm	144 ± 91	131 ± 95	151 ± 89	NS
Stents, nbr/membre (%)				NS
– 1	55 (70)	21 (72)	34 (68)	
– 2	22 (28)	8 (28)	14 (28)	
– 3	2 (3)	0 (0)	2 (4)	

– Score VCSS

Le tableau rapporté l'évolution des score rVCSS, CEAP dans le tableau 8.

Tableau 8 : Évolution des score rVCSS et CEAP

	À l'inclusion N = 79	1 mois N = 76	6 mois N = 53	12 mois N = 39	24 mois N = 44
rVCSS	$9,1 \pm 4,2$	$5,1 \pm 4,0$	$4,1 \pm 2,2$	$4,1 \pm 3,1$	$4,2 \pm 2,8^*$
CEAP	$3,4 \pm 0,8$	-	-	-	$3,0 \pm 1,0$

*6,8 % (pas de valeur absolue rapportées) patients avait un score VCSS ≥ 8 (n = 44 patients suivis à 24 mois)

Chez les 8 patients ayant un ulcère veineux, l'ulcère ne persistait pas après 2 ans

A 24 mois de suivi, le VCSS était significativement amélioré passant de 9,1 avant la procédure à 4,2 après mise en place de VENOVO (diminution de $4,3 \pm 2,7$ points, $p < 0,001$).

49,4 % (pas de valeur absolue) des patients avaient des symptômes sévères (VCSS ≥ 8) avant l'implantation à 6,8 % (pas de valeur absolue) des patients à 24 mois de suivi. Une amélioration du score rVCSS d'au moins 2 points était rapportée chez 86,4 % des patients, sans différence significative entre les deux sous-groupes

– Perméabilité primaire

La perméabilité primaire à 2 ans était de 95,5 % IC 95 [86,5 % ; 98,5 %] (estimation de Kaplan-Meier).

— Tolérance

Trois resténoses (> 50% mesuré par doppler) étaient observées.

A 6 mois 4 hématomes mineurs et 1 infection au niveau du site d'accès vasculaire étaient rapportés. Deux patients SPT ayant eu une occlusion thrombotique du stent à 34 et 59 jours post-traitement ont été traités par thrombectomie mécanique endovasculaire et implantation d'une endoprothèse au sein de l'endoprothèse thrombosée. La resténose d'un patient NIVL à 156 jours accompagnée de douleurs et d'œdèmes au niveau du membre cible, a été résolue par une nouvelle angioplastie.

Aucune migration de stent, embolie pulmonaire cliniquement importante ou TVP du membre cible ne s'est produite et aucun des patients n'a subi d'amputation majeure du membre cible ou décès n'é été rapporté.

Étude 3 : Tang et al

L'étude Tang et al/ avec collecte prospective des données, bicentrique, non randomisée en simple aveugle avait pour objectif d'évaluer la perméabilité à court terme et l'amélioration des symptômes chez les patients ayant une NIVL ou un SPT traités par pose d'endoprothèse vasculaire ilio-fémorale VENOVO ± SINUS OBLIQUUS.

Les patients symptomatiques (classe « C » CEAP ≥ 3) étaient inclus et seulement si toutes les causes secondaires de gonflement des membres inférieurs (causes cardiaques, rénales, hépatiques) avaient pu être écartées

Entre juin 2018 et mai 2019, 60 patients (âge moyen 67 (54–77) ans, 21 (35,0 %) hommes, 71 membres) étaient inclus. Soixante patients avaient une NIVL avec un syndrome de Cockett, 37 patients des varices veineuses et 36 patients un SPT. Quatre-vingt-quatorze endoprothèses étaient utilisées dont 21 SINUS OBLIQUUS.

Les caractéristiques des lésions veineuses sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Caractéristiques des lésions veineuses

Caractéristiques des lésions veineuses	(N = 71 membres inférieurs) n/N (%)
Classe C de la CEAP	
— CEAP 3	19/71 (26,8%)
— CEAP 4a	7/71 (9,9%)
— CEAP 4b	14/71 (19,7%)
— CEAP 5	4/71 (5,6%)
— CEAP 6	27/71 (38,0%)
Présence de thrombus	4/71 (5,6%)
Présence d'occlusion complète	1/71 (1,4%)

La durée de suivi médiane de 283 jours (IQR : 211 – 370). Quatre-vingt-quatorze endoprothèses étaient utilisées dont 73 endoprothèses VENOVO.

Le taux de perméabilité primaire était respectivement de 94,7 % (36/38), 94,6 % (35/37), 94,1 % (64/68) et 85,2 % (23/27) immédiatement après l'intervention, à 3, 6 et 12 mois de suivi.

Les taux de perméabilité primaire assistée et secondaire à 6 mois étaient respectivement de 97,1 % (66/68) et de 100 % (68/68).

Le score rVCSS était de $12,26 \pm 3,31$ à l'inclusion et de $4,33 \pm 2,78$ à 3 mois.

La douleur moyenne mesurée par une échelle visuelle analogique (VAS) était de $6,97 \pm 1,38$ à l'inclusion et de $2,03 \pm 1,65$ à 3 mois. Tous les patients ont montré une amélioration des scores rVCSS et VAS.

Une resténose intra-stent était rapportée pour 4 membres. (4/71 (5,6 %) : 2 avait bénéficié d'une angioplastie percutanée et thrombolyse par cathéter ; un patient avait eu son stent repositionné et étendu distalement ; un patient a présenté une résolution spontanée du thrombus sans intervention.

Deux patients atteints de NIVL avaient une pathologie distale non identifiée lors de l'échographie endovasculaire initiale. Un second stent VENOVO pour prolonger la couverture distale étaient implanté, aucune complication ultérieure n'a été signalée.

Les résultats rapportés dans les études de Tang et de Lichtenberg sont descriptifs chez les patients ayant des lésions veineuses symptomatique iliofémorale non maligne ou un syndrome post-thrombotique. La durée de suivi est au maximum de 2 ans chez 44/79 patients (dans l'étude de Lichtenberg). L'analyse de l'étude Tang et al est réalisée sur le nombre de membres traités et non sur le nombre de patients.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus., relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

– Données de matéiovigilance fournies par le demandeur

Selon le demandeur :

- En France, aucun événement de matéiovigilance n'a été signalé en France.
- En Europe (incluant la France), 5 événements de matéiovigilance ont été signalés. La nature de ces événements est décrite dans le tableau ci-dessous.

Europe	2016	2017	2018	2019	2020*	Total
Nombre de dispositifs vendus						
Cumul des unités vendues						
Incidence des événements de matéiovigilance						
Nombre total d'évènements de matéiovigilance	0	0	1	2	2	5
Évènements de matéiovigilance						
Occlusion de l'endoprothèse	0	0	0	2	0	2
Douleur lombaire postopératoire	0	0	1	0	0	1
Fracture de l'endoprothèse	0	0	0	0	2	2

*Données au 08/12/2020

– Information de sécurité relative à VENOVO

Le 20 mai 2021, une information de sécurité relative à VENOVO¹³ a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le fabricant et publiée le 10 juin 2021, informant du retrait de tous les lots non expirés de l'endoprothèse VENOVO. Celle-ci peut présenter des problèmes de déploiement : extrémité proximale de l'endoprothèse peut ne pas se dilater immédiatement lors du déploiement et reste connectée au coussinet de l'endoprothèse sur le système d'implantation.

Une manipulation excessive ou le fait de forcer le système d'implantation du cathéter en vue de faciliter son expansion, peut entraîner des blessures à divers degrés : prolongation de la procédure, endommagement ou déformation du stent, lésion vasculaire potentielle et/ou perturbation hémodynamique affectant la circulation sanguine et/ou évènement thrombotique.

Ce produit a actuellement cessé d'être fabriqué et une étude détaillée permettant de déterminer la cause profonde du problème est lancée.

4.1.1.3 Bilan des données

Les résultats intermédiaires à 1 an de l'étude VERNACULAR, non randomisée, multicentrique, avec collecte prospective des données sont fournis. Cette étude rapporte les résultats chez 170 patients ayant un SPT (93/170) (54,7 %) et une NIVL (77/170 (45,3 %). Les résultats sur les critères de jugement principaux d'efficacité (perméabilité primaire à 12 mois (analyse en mITT) : 88,3 % (128/145) [82,9 ; 92,4]) et de sécurité (absence d'évènements indésirables majeurs à 30 jours 93,5 % (159/170) IC 95 % [89,5 ; 96,3] mettent en évidence une différence significative par rapport aux objectifs de performance préalablement définis respectivement de 89% et 74%.

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées notamment en fonction des indications et ont mis en évidence un taux de perméabilité primaire à 12 mois de 65/80 (81,3 %) chez les patients ayant un PST et de 63/65 (96,9 %) chez les patients ayant une NVIL. Cependant, la puissance de l'étude n'ayant pas été calculée pour cette analyse en sous-groupe, aucune conclusion ne peut être portée à partir de ces résultats.

Aucun patient ayant une thrombose veineuse profonde aigue n'était inclus dans l'étude.

Une information de sécurité en date du 20 mai 2021 fait état du retrait de tous les lots non expirés de l'endoprothèse VENOVO en raison de problèmes de déploiement du stent. Une étude détaillée sur la cause profonde du problème est en cours.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

➔ Thrombose veineuse profonde aigue

La TVP se définit comme l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé le plus souvent au niveau des membres inférieurs : on distingue les TVP proximales (veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave), et les TVP distales (veines jambières : tibiale antérieure ou postérieure et fibulaire ; veines surales : veine soléaire et gastrocnémienne).

¹³ Information de sécurité relative à VENOVO. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/systeme-de-stent-veineux-venovotm-becton-dickinson-angiomed-gmbh>. ANSM 2021

L'objectif¹⁴ du traitement anticoagulant est de bloquer l'extension du thrombus et d'empêcher sa migration pulmonaire. Il n'a pas d'effet sur la dissolution du thrombus. La désobstruction iliofémorale a pour finalité la diminution du SPT.

Lorsqu'une désobstruction iliofémorale est indiquée les alternatives thérapeutiques, pour la désobstruction veineuse iliofémorale en phase aiguë sont :

- La thrombolyse locale dirigée par cathéter qui consiste en l'infusion locale d'un traitement thrombolytique par l'implantation au sein du caillot d'un cathéter fenêtré.
- La désobstruction pharmaco-mécanique, elle consiste en une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus combinée à un traitement thrombolytique. Actuellement la thrombolyse locale percutanée consiste en la combinaison d'un traitement thrombolytique local *in situ* conjointement à une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus
- L'angioplastie avec ou sans pose d'une endoprothèse

En absence de signe d'ischémie^{15, 16} la désobstruction vasculaire n'est pas un traitement de première intention. Il est recommandé en première intention un traitement anticoagulant curatif seul. En cas d'absence d'amélioration symptomatique dans les 15 jours malgré un traitement anticoagulant bien conduit et de critères de gravité (obstruction majeure, douleur, œdème), il est suggéré une désobstruction vasculaire interventionnelle pour certains patients sélectionnés présentant une TVP proximale, notamment les patients ayant une TVP iliofémorale aiguë symptomatique datant de moins de 7 à 14 jour. Dans cette situation, il est recommandé que la prise en charge soit faite dans des centres ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique (grade 1+). Il est recommandé que le traitement anticoagulant après la procédure soit le même qu'en l'absence de procédure (grade 1+), rassemblant unité médicale spécialisée et unité interventionnelle possédant des moyens appropriés avec une discussion individuelle dans chaque cas. Il est recommandé de discuter la durée du traitement anticoagulant indépendamment de la réalisation d'une procédure de désobstruction vasculaire (grade 1+).

En présence de signe d'ischémie, il est recommandé une revascularisation chez les patients présentant une thrombose iliofémorale ischémique avec mise en jeu de la vitalité du membre (grade 1+). Il est suggéré une revascularisation par cathéter dirigé ou pharmaco-mécanique en première intention ou, à défaut, une thrombectomie chirurgicale (grade 2+). En l'absence de possibilité de réaliser le traitement endovasculaire dans le centre, il est recommandé de transférer le patient dans des centres ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique (grade 1+).

Les sociétés savantes internationales¹⁷ suggèrent en cas d'indication d'une désobstruction, la thrombolyse locale dirigée par cathéter locale et la désobstruction pharmaco-mécanique comme traitements de première intention. L'angioplastie avec ou sans stent peut être envisagée après thrombolyse dirigée par cathéter et désobstruction pharmaco-mécanique comme moyen de prévenir la récurrence et le SPT (AHA 2016) (classe IIb, niveau de preuve B).

¹⁴ Quéré I, Elias A, Maufus M, Elias M, Sevestre MA, Galanaud JP, Bosson JL, Bura-Rivière A, Jurus C, Lacroix P, Zuily S, Diard A, Wahl D, Bertoletti L, Brisot D, Frappe P, Gillet JL, Ouvry P, Pernod G. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV) [Unresolved questions on venous thromboembolic disease. Consensus statement of the French Society for Vascular Medicine (SFMV)]. J Med Vasc. 2019 Feb ;44(1) : e1-e47.

¹⁵ Ces recommandations sont issues d'une revue exhaustive et systématique de la littérature à l'aide, notamment, de méta-analyses. Enfin, un groupe de relecteurs indépendants et désignés par les sociétés savantes partenaires a été chargé de critiquer la version initiale du texte qui a ensuite été amendée avec les réponses aux commentaires et suggestions du groupe de relecteurs. Les recommandations qui ont été gradées selon la méthode « Grade ».

¹⁶ 3 Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

¹⁷ Farsad K, Kapoor BS, Fidelman N, Cain TR, Caplin DM, Eldrup-Jorgensen J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Iliofemoral Venous Thrombosis. J Am Coll Radiol. mai 2020 ;17(5) : S255-64

➔ Syndrome post-thrombotique

Le SPT définit l'ensemble des manifestations cliniques d'insuffisance veineuse chronique consécutives à une TVP. Les moyens thérapeutiques sont essentiellement palliatifs et visent à améliorer le confort de vie et diminuer le risque de complication infectieuse, hémorragique et d'impotence fonctionnelle.

En France, la prévention du SPT repose sur le port de bas jarret (chaussettes) ou de bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville. Il est recommandé de les appliquer dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes).

Les recommandations internationales l'ESVS, l'ACR¹⁸, la SVS/AVF, concernant le traitement du syndrome post thrombotique et des lésions non thrombotiques de la veine iliaque (ou le traitement de l'obstruction veineuse profonde chronique), recommandent le stenting des veines iliofémorales, associé à l'angioplastie :

- En cas de symptômes ou avec œdèmes non compensés par la contention, ou pour les ulcères de jambes,
- 6 mois après un épisode de TVP, en cas de symptômes persistants,
- Ou après 3 mois d'anticoagulation seule en cas de symptômes persistants.

Par rapport au traitement chirurgical, l'AHA¹⁹ estime que les niveaux de preuve concernant la chirurgie sont plus faibles que le traitement par voie endovasculaire (niveaux C et B respectivement). La SVS propose également un algorithme pour la prise en charge des ulcères veineux, plaçant la chirurgie en dernier recours après échec au traitement endovasculaire.

Par ailleurs, l'angioplastie par ballonnet seule, sans pose de stent n'est pas recommandée dans la prise en charge des patients souffrant d'obstruction veineuse profonde chronique, et la majorité des sociétés savantes préconisent l'association de l'angioplastie et du stenting

➔ lésions non thrombotiques de la veine iliaque (obstruction veineuse profonde chronique)

Dans certains cas, la cause de l'obstruction de la veine n'est pas intraluminaire mais extrinsèque. Il existe également des syndromes spécifiques de compression de la veine iliaque causés par des lésions de la veine iliaque non thrombotique (NIVL), comme le syndrome de Cockett (May-Thurner des anglo-saxons), au cours duquel la veine iliaque commune gauche est comprimée entre l'artère iliaque droite et le rachis.

Les recommandations de l'ESVS (2015), recommandent chez les patients avec une obstruction ilio-cave ou iliofémorale clinique pertinente ou chez des patients avec de lésions symptomatiques non thrombotiques de la veine iliaque, l'angioplastie transluminale percutanée et la pose de stent avec des stents longs auto expansibles devrait être envisagée. »

À ce jour, les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de VENOVO dans prise en charge des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) iliofémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP $\geq$ C3 ou score VCSS $\geq$ 2).

¹⁸ Expert Panel on Interventional Radiology, Farsad K, Kapoor BS, Fidelman N, Cain TR, Caplin DM, Eldrup-Jorgensen J, Gupta A, Higgins M, Hohenwarter EJ, Lee MH, McBride JJ, Minocha J, Rochon PJ, Sutphin PD, Lorenz JM. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Iliofemoral Venous Thrombosis. J Am Coll Radiol. 2020 May ;17(5S) : S255-S264.

¹⁹ Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, Gupta DK, Prandoni P, Vedantham S, Walsh ME, Weitz JI ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome : evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014 Oct 28 ;130(18) :1636-61

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé que l'intérêt thérapeutique de VENOVO ne peut être établi, en raison notamment d'une notification de sécurité en cours d'investigation.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux manifestations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Le risque d'EP est beaucoup plus important en cas de TVP proximale que distale. L'EP est la conséquence de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des thrombi et est le plus souvent secondaire à une TVP (70 %). Environ 50 % des patients ayant une TVP proximale ont aussi une EP sur l'angioscanner pulmonaire mais cliniquement asymptomatique.

En 2013, 15 501 décès ont été répertoriés avec une MTEV en France. Une embolie pulmonaire était renseignée dans plus de 80 % des cas.

En cas de TVP très proximale, impliquant un tronc collecteur, un syndrome obstructif à l'origine d'une claudication veineuse peut affecter jusqu'à 44% des patients après une TVP iliaque ou fémorale commune.

Les signes du SPT sont consécutifs à une insuffisance veineuse et sont celles des stades C2 à C6 de la CEAP des affections veineuses chroniques. La complication la plus délétère du SPT est l'ulcère veineux.

La clinique des lésions non thrombotiques de la veine iliaque est identique à celle de l'insuffisance veineuse chronique (classification CEAP 3-6), à savoir, œdème, rougeur, douleur, crampe, lourdeur, prurit de la jambe, pouvant aller jusqu'aux paresthésies et à l'ulcère.

Les lésions iliofémorales obstructives (sténose ou occlusion) sont des pathologies graves à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente dont l'incidence globale en France est de 1,57/1000 habitants/an²⁰. D'après l'étude publiée par Santé Publique France, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une maladie veineuse thromboembolique en diagnostic principal ou associé dont 60 440 présentaient une EP²¹.

Après une TVP proximale des membres inférieurs, 20 à 40 % des patients présenteront un SPT à 2 ans. L'incidence du SPT sévère qui inclut l'ulcère veineux est de 30% à 6 ans.

À ce jour, aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer précisément la population souffrant de lésions non thrombotiques de la veine iliaque.

²⁰ Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

²¹ Maladie thromboembolique <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse/donnees/#tabs> (santé publique France)

4.2.3 Impact

L'endoprothèse VENOVO répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de VENOVO ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de l'endoprothèse VENOVO 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, en raison notamment d'une notification de sécurité en cours d'investigation.