



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 novembre 2007

CONCLUSIONS

Nom :	EXCLUDER , endoprothèse aortique abdominale
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	W.L. Gore et Associates, Inc.
Demandeur :	W.L. Gore et Associés SARL
Données disponibles :	Par rapport à l'avis de la CEPP du 15 septembre 2004, de nouvelles données spécifiques d'EXCLUDER sont fournies : - Les données du registre pragmatique EUROSTAR, avec une durée suivi moyenne de 21 mois chez 6 787 patients dont 808 patients (12%) traités avec EXCLUDER, - Le suivi à 5 ans de l'étude comparative, en ouvert, non randomisée, multicentrique comparant EXCLUDER à la chirurgie, - Les données de matériovigilance septembre 1997 à octobre 2006. Les renseignements fournis concernant les données d'implantation et de suivi demandées par la commission pour le renouvellement d'inscription, ne peuvent être retenus pour la démonstration du service rendu.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, malgré l'absence de données exploitables du registre demandé lors de l'inscription, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du produit confirmé par les données fournies et sa place dans la stratégie thérapeutique, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie. De plus, chez certains patients, le risque chirurgical élevé aggrave le pronostic.
Indications :	Patients à risque chirurgical élevé, présentant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année. Les patients à risque chirurgical élevé doivent présenter un des facteurs suivants : • Age supérieur ou égal à 80 ans • Coronaropathie (antécédent(s) d'infarctus de myocarde ou angor) avec test fonctionnel positif et lésions coronariennes pour lesquelles un geste de revascularisation est impossible ou non indiqué • Insuffisance cardiaque avec manifestations cliniques patentes • Rétrécissement aortique serré non opérable • FEVG < 40% • Insuffisance respiratoire chronique objectivée par un des critères suivants : - VEMS < 1,2 l/sec - CV < 50 % de la valeur prédite en fonction de l'âge, du sexe et du poids - Gazométrie artérielle en l'absence d'oxygène : $\text{paCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$ ou $\text{paO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ - Oxygénothérapie à domicile • Insuffisance rénale si Créatininémie $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ avant l'injection de produit de contraste • Abdomen « hostile », y compris présence d'une ascite ou autre signe d'hypertension portale.

Eléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	• L'implantation de l'endoprothèse EXCLUDER doit être réalisée conformément aux recommandations émises par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (afssaps) incluant, entre autres : - la nécessité d'informer les patients, avant l'implantation, des bénéfices et risques attendus, et du suivi postopératoire indispensable, - la réalisation de l'implantation par un praticien formé. • Le suivi des patients doit être réalisé conformément à la procédure de suivi établie par l'afssaps. • Dans la mesure où il est important d'évaluer la durabilité des endoprothèses aortiques, EXCLUDER ne doit pas être utilisé chez des malades dont l'espérance de vie est considérée comme inférieure à un an et chez des malades dont le suivi clinique s'avère impossible ou difficile. La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients implantés avec l'endoprothèse aortique abdominale EXCLUDER, selon la procédure établie par l'Afssaps.
Amélioration du SR :	<i>En l'absence des données qu'aurait dû apporter le registre demandé ASR V de l'endoprothèse aortique EXCLUDER par rapport aux autres endoprothèses aortiques inscrites à la LPPR.</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans
Conditions du renouvellement :	La Commission conditionne le renouvellement d'inscription de EXCLUDER à la présentation de données cliniques dont les critères seront définis par un groupe de professionnels mandaté par la Commission.
Population cible :	Entre 800 et 1 200 patients

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale de l'endoprothèse EXCLUDER

■ Modèles et références

Endoprothèses aortiques bifurquées

Modèles et références :

Tronc-branche endoprothétique homolatérale :

Longueur (cm)	Références
14 cm	PXT231214, PXT231414, PXT261214, PXT261414, PXT281214, PXT281414
16 cm	PXT231216, PXT231416, PXT261216, PXT261416, PXT281216, PXT281416
18 cm	PXT231218, PXT231418, PXT261218, PXT261418, PXT281218, PXT281418
15 cm	PXT311415
17 cm	PXT311417

Jambage controlatéral :

Diamètre (mm)	Références
12 mm	PXC121000, PXC121200, PXC121400
14,5 mm	PXC141000, PXC141200, PXC141400
16 mm	PXC161000, PXC161200, PXC161400
18 mm	PXC181000, PXC181200, PXC181400
20 mm	PXC201000, PXC201200, PXC201400

Extension iliaque :

Diamètre (mm)	Références
10 mm	PXL161007
12 mm	PXL161207
14,5 mm	PXL161407

Extension aortique :

Diamètre (mm)	Références
23 mm	PXA230300
26 mm	PXA260300
28,5 mm	PXA280300
32	PXA320400

Conditionnement : unitaire

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications retenues à la LPPR soit les patients à risque chirurgical élevé présentant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année.

Historique du remboursement

L'endoprothèse EXCLUDER est inscrite sur la LPPR depuis le 13 juillet 2005.
La date de fin de prise en charge d'EXCLUDER est fixée au 26 juillet 2007.

Quatre autres endoprothèses aortiques abdominales sont inscrites sur la LPPR pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale avec des indications et des modalités de prescription et d'utilisation identiques.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIb, notification par le LNE/G-Med, France (n°0459)

■ Description

EXCLUDER est une endoprothèse aortique modulaire, bifurquée, composée de deux éléments : l'ensemble tronc-branche prothétique homolatérale (tronc) et la branche prothétique controlatérale. Des prothèses d'extension aortique et iliaque, de diamètres et longueurs variables, permettent un allongement de la branche homolatérale ou controlatérale.

La prothèse est en polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE) et d'éthylène fluoruré (FEP) et est soutenue par une armature en nitinol. Des agrafes en nitinol et un collier obturateur en ePTFE se trouvent près de l'extrémité aortique du tronc.

Un manchon en ePTFE/FEP est utilisé pour maintenir en place les prothèses non déployées sur l'extrémité proximale avant du cathéter de mise en place.

Des prothèses d'extension aortique de longueurs variables, permettent un allongement de l'ensemble tronc-branche prothétique homolatérale.

Des prothèses d'extension iliaques de diamètres et de longueurs variables, permettent un allongement de la branche homolatérale et controlatérale.

■ Fonctions assurées

L'implantation d'une endoprothèse aortique permet :

- d'exclure la poche anévrysmale du flux circulant et de la pression artérielle,
- de renforcer la paroi artérielle.

A terme, le but est de prévenir la croissance et la rupture de l'anévrisme.

■ Acte ou prestation associée

Acte inscrit à la CCAM : «Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte abdominale et l'artère iliaque commune ».

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

L'ANAES¹ et l'AFSSAPS² ont émis des recommandations sur les indications, les modalités d'utilisation de la technique endovasculaire et les modalités de suivi des endoprothèses aortiques abdominales.

Rappel de l'avis de la commission et des données fournies lors de la première inscription :

Avis du 14 septembre 2004 : EXCLUDER, endoprothèse aortique modulaire

Service Attendu :	suffisant
Amélioration du Service Attendu :	la Commission estime que EXCLUDER partage l'Amélioration du Service Rendu importante (II) des endoprothèses aortiques ANEURX et TALENT LPS, dans les indications retenues.
Durée d'inscription :	2 ans
Conditions de renouvellement :	les données concernant l'implantation et le suivi, telles que définies dans le protocole d'utilisation et de suivi de l'AFSSAPS, seront demandées

Lors de la première inscription, 4 études publiées spécifiques de l'endoprothèse EXCLUDER^{3, 4, 5, 6} et les données du registre EUROSTAR ont été fournies. Au total, environ 760 patients avaient été implantés avec l'endoprothèse EXCLUDER :

- 3 essais non comparatifs, monocentriques, prospectifs, incluant un total de 152 patients et évaluant l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'EXCLUDER
- 1 essai comparatif, en ouvert, non randomisé multicentrique sur 334 patients comparant le dispositif EXCLUDER et la chirurgie de mise à plat greffe.

Données spécifiques d'EXCLUDER présentées dans le dossier :

- **Les données du registre pragmatique EUROSTAR** ont été actualisées et sont présentées en annexe.
- **Le suivi à 5 ans** de l'étude pivot (Matsumura et al) (non publiée) :
 - décès : 54/235 (23,0%) dans le groupe EXCLUDER vs 12/99 (12,1%) groupe contrôle
 - Endofuites : 10/97 (10,3%) dans le groupe EXCLUDER

- **Les données de matériovigilance** de septembre 1997 à octobre 2006 :

42 000 endoprothèses EXCLUDER ont été implantées dans le monde entier (16 000 prothèses EXCLUDER original et 26 endoprothèses EXCLUDER de faible perméabilité).

Les événements indésirables répertoriés parmi ces 42 000 endoprothèses sont :

- o 18 ruptures post-opératoires (0,04%)
- o 144 conversions (0,34%)
- o 53 anévrismes ayant conduit à un décès (0,1%)
- o 67 élargissements de l'anévrisme (0,15%)
- o 13 fractures de stent (0,03%)

¹ ANAES, Evaluation clinique et économique des prothèses aortiques, juin 1999

² AFSSAPS, Evaluation des endoprothèses aortiques utilisées dans le traitement endovasculaire des Anévrismes de l'Aorte Abdominale sous-rénale

³ Bush RL et al. J Vasc Surg 2001 ; 33 : 497-502

⁴ Pfammatter T et al. J Endovasc Ther 2002 ; 9 : 474-480

⁵ Cartes-Zumelzu F et al. J Vasc Interv Radiol 2002 ; 13 : 465-473

⁶ Matsumura JS et al. J Vasc Surg 2003 ; 37 : 262-271

Ces données cliniques confirment la sécurité de l'endoprothèse aortique abdominale EXCLUDER et son intérêt dans le traitement de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

Données d'implantation et de suivi demandées par la commission pour le renouvellement d'inscription.

Les données fournies dans le dossier ne peuvent être retenues pour la démonstration du service rendu.

Le recueil des données d'implantation et de suivi d'EXCLUDER est insuffisant. Du 18 décembre 2002 au 18 décembre 2006, 478 endoprothèses EXCLUDER ont été implantées. Au 2^{ème} semestre 2006, à 6 mois, 95 % des suivis étaient manquants et à 1 an 87 %.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de référence des AAA sous-rénaux est la mise à plat-greffe avec ouverture du sac anévrismal et implantation d'une prothèse synthétique.

Cette technique a l'avantage d'être efficace, fiable et d'avoir un recul de plus de 20 ans.

La mortalité périopératoire est inférieure à 5 % dans la majorité des séries d'AAA non rompus, mais elle augmente de façon importante, jusqu'à 15 %, chez les malades à risque chirurgical élevé.

L'implantation d'une endoprothèse aortique abdominale est une technique plus récente qui représente une alternative au traitement conventionnel, notamment chez les patients à risque chirurgical élevé.

Le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale est une alternative au traitement chirurgical de mise à plat-greffe chez les patients à risque chirurgical élevé.

Les endoprothèses aortiques abdominales ont un intérêt, de part leur effet thérapeutique, dans le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale chez les patients à risque chirurgical élevé. Au vu des données fournies, cet intérêt est confirmé pour l'endoprothèse aortique abdominale EXCLUDER.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une dilatation permanente de l'aorte. La croissance progressive d'un AAA est inéluctable et les risques liés à l'évolution sont des risques de rupture (accident le plus fréquent), d'accidents thromboemboliques et d'altération des tissus voisins.

Le risque de rupture augmente avec le diamètre de l'anévrisme et il apparaît très faible lorsque le diamètre est inférieur à 5 cm.

L'AAA est une pathologie évolutive souvent asymptomatique dont les conséquences mettent en jeu le pronostic vital. Son impact est délétère sur la qualité de vie.

Les complications de l'anévrisme de l'aorte abdominale sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale peut-être estimée à 5 % chez les sujets de plus de 65 ans. Elle est plus élevée chez l'homme et augmente avec l'âge.

Environ 14 000 nouveaux cas d'AAA sont dépistés par an et 8 000 sont actuellement traités chaque année, la plupart par voie chirurgicale traditionnelle.

2.3 Impact

Chez les patients à risque chirurgical élevé, la mortalité périopératoire lors du traitement chirurgical de mise à plat-greffe est élevée. Des études ont montré chez ces patients une diminution significative de la mortalité périopératoire avec un traitement endovasculaire.

Des études comparant le traitement endovasculaire au traitement chirurgical conventionnel ont montré une diminution de la morbidité périopératoire, des besoins transfusionnels, du séjour en unités de soins intensifs et à l'hôpital et un retour plus rapide des malades à une vie active avec le traitement endovasculaire.

L'endoprothèse EXCLUDER répond à un besoin déjà couvert. Quatre autres endoprothèses aortiques abdominales sont inscrites sur le LPPR.

Les endoprothèses aortiques abdominales, dont EXCLUDER présentent un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale chez les patients à risque chirurgical élevé.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet

■ Modalités d'utilisation et de prescription

- L'implantation de l'endoprothèse EXCLUDER doit être réalisée conformément aux recommandations émises par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (afssaps) incluant, entre autres :
 - o la nécessité d'informer les patients avant l'implantation, des bénéfices et risques attendus, et du suivi postopératoire indispensable,
 - o la réalisation de l'implantation par un praticien formé.
- Le suivi des patients doit être réalisé conformément à la procédure de suivi établi par l'afssaps, et l'analyse de ces données de suivi doit être transmise par le fabricant à l'afssaps.
- Dans la mesure où il est important d'évaluer la durabilité des endoprothèses aortiques, EXCLUDER ne doit pas être utilisé chez des malades dont l'espérance de vie est considérée comme inférieure à un an et chez des malades dont le suivi clinique s'avère impossible ou difficile.

La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients implantés avec l'endoprothèse aortique abdominale EXCLUDER, selon la procédure établie par l'Afssaps.

Malgré l'absence de données exploitables du registre demandé lors de l'inscription, compte tenu des données fournies et de la place dans la stratégie, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par l'endoprothèse aortique abdominale EXCLUDER est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : patients à risque chirurgical élevé présentant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année.

Amélioration du Service Rendu

En l'absence des données qu'aurait dû apporter le registre demandé, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de l'endoprothèse aortique EXCLUDER par rapport aux autres endoprothèses aortiques inscrites à la LPPR.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission conditionne le renouvellement d'inscription d'EXCLUDER à la présentation de données cliniques dont les critères seront définis par un groupe de professionnels mandaté par la Commission.

Durée d'inscription proposée :

2 ans

Population cible

La population cible a été définie précédemment sur le plan qualitatif. En revanche, il est difficile de la quantifier.

Environ 14 000 nouveaux cas d'AAA sont dépistés par an et 8 000 sont actuellement traités chaque année, la plupart par voie chirurgicale traditionnelle.

Selon les experts, on peut considérer qu'environ 50% des AAA sous-rénaux répondent aux conditions anatomiques permettant de poser une endoprothèse, soit environ 4000 patients. Et parmi ces patients environ 20 % à 30% sont des malades à risque chirurgical élevé.

La population actuellement justiciable d'une endoprothèse aortique, telle que définie dans les indications retenues, serait donc d'environ 800 à 1200 patients par an.

Selon le suivi des endoprothèses réalisées par l'afssaps, environ 1000 endoprothèses aortiques abdominales sont implantées par an.

La Commission évalue la population cible entre 800 et 1200 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Marrewijk CJ, Leurs JL, Vallabhaneni SR, Harris PL, et al. Risk-Adjusted outcome analysis of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a large population : how do stent grafts compare ? J Endovasc Ther 2005; 12: 417-429.		
Type de l'étude	Registre Européen Multicentrique volontaire, le projet est dénommé EUROSTAR Pour les patients opérés entre 1994-1996 le registre est rétrospectif, puis pour les patients inclus entre 1996 et 2004, les données sont analysées de façon prospective.		
Date et durée de l'étude	Janvier 1998 et Aout 2004		
Objectif de l'étude	Comparer les différences dans l'applicabilité et l'incidence post-opératoire des évènements indésirables survenus avec les différents types d'endoprothèses utilisés pour traiter les anévrismes aortiques abdominaux.		
METHODE			
Critères d'inclusion	Les patients ayant reçu les endoprothèses suivantes : AneuRx, EVT/Ancure, Excluder, Stentor, Talent, Vanguard, et Zenith.		
Cadre et lieu de l'étude	95 centres.		
Produits étudiés	EXCLUDER		
Critère de jugement principal	Incidence des différents évènements indésirables.		
Taille de l'échantillon	6 787 patients.		
Méthode de randomisation	Non applicable (NA)		
Méthode d'analyse des résultats	Les taux annuels d'incidence d'évènements indésirables pour chaque complication sont calculés pour la cohorte entière et pour chaque modèle d'endoprothèse. Les patients sont groupés selon le type d'endoprothèse qu'ils reçoivent. Le modèle de Cox (calcul des risques relatifs) est utilisée pour l'analyse des données. Seuil de significativité : 0,05. Toutes les analyses statistiques sont réalisées utilisant le logiciel SAS Software version 8.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	6787 dont 808 patients traités avec EXCLUDER		
Durée de suivi	1, 3, 6, 18, 24, 36, 48, 60, 72 84 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques démographiques des patients : - o 6341 hommes et 446 femmes. - o âge moyen : 72 ans [28-100] Caractéristiques des anévrismes : - o diamètre moyen des anévrismes avant la procédure : 56,8 mm [30-110] Durée moyenne du suivi 21 mois [0 – 108] Caractéristiques des anévrismes des patients traités avec l'endoprothèse EXCLUDER (suivi moyen, 14 mois [0 – 60]) :		
	Collet Diamètre (mm) < 20 20 – 24 ≥ 25 Longueur (mm) < 16 16 –30 30 Angulation	 <	

	Type d'EA utilisée : - o AneuRx : 999 patients - o EVT/Ancure : 176 patients - o Excluser : 808 patients (12%) - o Stentor : 308 patients - o Talent : 1579 patients - o Vanguard : 929 patients - o ZENITH : 1988 patients		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats avec l'endoprothèse EXCLUSER		
	% (n) incidence annuelle	EXCLUSER n = 808	Total n = 6787
	Endofuite type I et III	45 (5,0%)	673 (6,2%)
	Endofuite de type II	89 (10,5%)	542 (4,8%)
	Augmentation du diamètre de l'anévrisme	37 (4,2%)	378 (3,3%)
	Diminution du diamètre de l'anévrisme	163 (20,9%)	2031 (22,7%)
	Migration	10 (1,1%)	323 (2,8%)
	Occlusion	10 (1,1%)	367 (3,2%)
	Conversion	8 (0,9%)	234 (2%)
	Réintervention	32 (3,5 %)	771 (7,3%)
	Rupture	1 (0,1%)	56 (0,5%)
	Décès	45 (4,8 %)	815 (6,8%)