



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

13 février 2008

CONCLUSIONS

Nom :	POLYFLEX , endoprothèse œsophagienne (stent) plastique auto-expansible.
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	BOSTON SCIENTIFIC Corporation (USA)
Demandeur :	BOSTON SCIENTIFIC SA (France)
Données disponibles :	Huit études monocentriques, non comparatives, spécifiques de l'endoprothèse POLYFLEX sont fournies dans le dossier : ▪ une étude dans le traitement des sténoses bénignes chez 15 patients avec un suivi de 22,7 [19-27] mois après le retrait de l'endoprothèse, ▪ une étude dans le traitement des sténoses inopérables chez 16 patients, ▪ quatre études dans le traitement des fuites, fistules et perforations chez 9, 24, 12 et 21 patients avec un suivi de 135 jours, 220 jours, 9 mois et 30 mois, ▪ deux études dans toutes les indications revendiquées chez 21 et 35 patients avec un suivi de 21 [8-39] mois après le retrait de l'endoprothèse et de 51 jours. L'étude sur les sténoses inopérables n'a pas été retenue en raison du caractère malin des sténoses qui ne constitue pas une indication de l'endoprothèse auto-expansible plastique POLYFLEX. Cinq recommandations issues de la recherche documentaires, deux françaises et trois américaines, ont également été étudiées.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse POLYFLEX dans le traitement des sténoses œsophagiennes bénignes récidivantes et des fistules œsophagiennes postopératoires. - l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et de la gravité des complications de ces pathologies.
Indications :	▪ Traitement des sténoses œsophagiennes bénignes récidivantes après échec de dilatations répétées. ▪ Traitement de fistules œsophagiennes postopératoires.
Eléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Ce dispositif doit être mis en place par des chirurgiens formés aux techniques d'endoscopie digestive. Un plateau radiologique est nécessaire durant toute l'intervention.
Amélioration du SA :	Amélioration du service attendu mineure (ASA de niveau IV) par rapport à la stratégie thérapeutique de référence, dilatation endoscopique pour les sténoses œsophagiennes bénignes et chirurgie pour les fistules œsophagiennes postopératoires.

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription est conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectif de déterminer : ✓ Le taux de récurrences des sténoses et le délai de récurrence après le retrait de l'endoprothèse POLYFLEX, dans l'indication : traitement des sténoses bénignes récurrentes. ✓ Le tarissement des fistules œsophagiennes postopératoires dans l'indication : traitement des fistules postopératoires.
Population cible :	Environ 1550 à 1750 nouveaux cas par an Cette population cible est largement surestimée en raison de l'absence de données permettant de définir un nombre de dilatations maximal au delà duquel la pose d'une endoprothèse est recommandée.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

L'endoprothèse POLYFLEX est proposée en différents diamètres et longueurs :

référence	diamètre interne du corps de l'endoprothèse (mm)	diamètre interne évasement de l'endoprothèse	longueur de l'endoprothèse (mm)	diamètre extérieur du tube d'insertion (mm)
M00514270	16	20	90 mm	12
M00514280	16	20	120 mm	12
M00514290	16	20	150 mm	12
M00514300	18	23	90 mm	13
M00514310	18	23	120 mm	13
M00514320	18	23	150 mm	13
M00514330	21	25	90 mm	14
M00514340	21	25	120 mm	14
M00514350	21	25	150 mm	14

■ Conditionnement

Le conditionnement est unitaire et comprend une endoprothèse POLYFLEX et un système d'insertion constitué d'un tube d'insertion, un panier introducteur de l'endoprothèse, un fil guide avec dilateur et clamp d'endoprothèse, un pousse endoprothèse flexible gradué et un bouchon.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- ✓ Traitement des sténoses œsophagiennes réfractaires bénignes, et plus particulièrement les sténoses peptidiques, post-traitement endoscopique, postopératoires, radiques, caustiques et congénitales à type d'anneau ou de diaphragme.
- ✓ Traitement des fistules œsophago-respiratoires.

Historique du remboursement

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA Interlek Certification GmbH (0124), Allemagne, en date du 24 octobre 2005.

■ Description

POLYFLEX est une endoprothèse œsophagienne en polyester tressé recouvert de silicone, auto-expansible et rétractable. Sa structure tressée est évasée (collerette) au niveau proximal. Elle possède, à ses deux extrémités, des marqueurs endoscopiques bleus permettant la

visualisation directe et des marqueurs radio-opaques noirs permettant sa visualisation sous radioscopie.

■ Fonctions assurées

L'endoprothèse POLYFLEX est destinée à reperméabiliser la lumière de l'œsophage. Elle permet également de traiter certaines pertes de substances de la paroi œsophagienne, notamment en cas de fistule.

■ Acte ou prestation associée

HELH001 : pose d'une endoprothèse de l'œsophage, avec guide radiologique.

HELE002 : pose d'une endoprothèse, par endoscopie.

HEKE001 : changement d'une endoprothèse, par endoscopie.

HEGE003 : ablation d'une endoprothèse, par endoscopie.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1. Eléments spécifiques du produit :

Huit études prospectives, monocentriques, non comparatives ont été fournies dans le dossier : une étude dans le traitement des sténoses bénignes, une étude dans le traitement des sténoses inopérables, quatre études dans le traitement des fuites, fistules et perforations et deux études dans toutes les indications revendiquées.

L'étude sur les sténoses inopérables¹ n'a pas été retenue en raison de l'étiologie maligne des sténoses qui ne constitue pas une indication de l'endoprothèse auto-expansible plastique POLYFLEX.

Une synthèse des résultats des études retenues est fournie dans le tableau ci-dessous :

	Sténoses bénignes	Fuites et fistules œsophagiennes
Nombre d'études	2	5
Durée du suivi	21 [8-39] et 22,7 mois [19-27] post-explantation	Médian 220 jours, 9 mois, 51 jours, 30 mois
Nombre de patients total	32	82
Nombre de patients : - asymptomatiques à la fin du suivi (sténoses) - occlusions / cicatrisations des fuites et fistules	24 (75%)	60 (73%)
Nombre de migrations	10 (31%)	26 (32%)

✓ Etude EVRARD²

Objectif : évaluer l'utilisation de l'endoprothèse POLYFLEX dans des pathologies œsophagiennes bénignes difficiles à traiter (sténoses bénignes récidivantes et fistules).

¹ Costamagna G et al. Prospective evaluation of a new self-expanding plastic stent for inoperable esophageal strictures. Surg Endosc. 2003; 17: 891-895.

² Evrard S, et al. Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. Gastrointest Endosc 2004; 60: 894-900.

Nombre et caractéristiques des patients : 21 patients ont été traités. 17 patients souffraient de sténoses et 4 patients avaient des fistules œsophagiennes. Excepté 5 patients, tous ont eu plusieurs dilatations au préalable (6 [1-12] en moyenne).

Suivi : les patients sont suivis après l'implantation sur la symptomatologie (douleur, dysphagie et autres symptômes liés au placement de l'endoprothèse) et une radiographie du thorax. La durée de suivi est de 21 [8-39] mois après le retrait de l'endoprothèse et de 23 [14-54] mois en tout.

Résultats : 17/21 patients restent asymptomatiques après un suivi médian de 21 [8-39] mois. Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous :

N _{Patients}	Migration précoce (< 1 mois post-implantation)	Migration tardive (> 1 mois post-implantation)	Récidive de la dysphagie (après retrait du stent)	Autres complications
21	5 dont 2 avec remplacement de l'endoprothèse	7 dont une avec repositionnement de l'endoprothèse	4 à 1 et 6 semaines post-explantation	1 patient décédé de récurrence tumorale à 19 mois de suivi. 1 retrait de stent pour compression trachéale

✓ Etude Recipi³

Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'endoprothèse POLYFLEX pour le traitement des sténoses œsophagiennes bénignes ne répondant pas à des dilatations endoscopiques répétées.

Critères d'inclusion : une persistance de la sténose au delà de 6 dilatations successives, un traitement chirurgical impossible ou refusé, des patients de plus de 18 ans.

Critères de non inclusion : une suspicion de malignité et un refus de participer à l'étude.

Nombre et caractéristiques des patients : 15 patients ont été inclus dans l'étude. 12 patients avaient une dysphagie de grade 3 (uniquement capable d'avaler des liquides), 1 patient une dysphagie de grade 2 (capable d'avaler de la nourriture semi-solide) et 2 patients une dysphagie de grade 4 (incapable d'avaler sa salive). Le score moyen de la dysphagie était de 3.

Suivi : les patients ont eu une visite de suivi 3 semaines après l'implantation de l'endoprothèse. L'endoprothèse est retirée 6 semaines après l'implantation et un examen radiologique est réalisé 1 et 3 mois post-explantation. Tous les 3 mois, les patients sont contactés par téléphone et interrogés sur le grade de leur dysphagie.

Critère de jugement : le traitement est considéré comme un succès immédiat si le diamètre de la sténose est au moins 2 fois supérieur au diamètre initial un mois après le placement de l'endoprothèse et si la dysphagie a complètement (grade 0 : capable de consommer un régime normal) ou quasi-complètement (grade 1 : incapable d'avaler certains solides) disparu. Le traitement est considéré comme un succès à long terme s'il n'y a ni récurrence de la dysphagie ni récurrence de la sténose au cours du suivi.

Résultats : il n'y a pas eu de complications per-opératoires ou postopératoires immédiates. A 6 semaines post-implantation, tous les patients ont constaté une disparition complète de leur dysphagie. Il y a eu un cas de migration de l'endoprothèse dans l'estomac. Deux patients ont eu une récurrence de leur dysphagie 1 et 2 mois après le retrait de l'endoprothèse. La récurrence de leur sténose est confirmée par radiographie de contraste. Les 12 patients restant ont été suivis pendant 22,7 [19-27] mois post-explantation et tous sont restés asymptomatiques. Le score moyen de la dysphagie à la fin du suivi est de 1 [0-1] et est significativement différent du score initial ($p < 0,0005$, test de Mann-Whitney).

³ Repici A. et al. Temporary placement of an expandable polyester silicone-covered stent for treatment of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60 (4): 513-519.

✓ Etude Gelbmann⁴

Objectif : évaluer l'efficacité de POLYFLEX dans l'obturation de fuites anastomotiques et de perforations œsophagiennes.

Nombre et caractéristiques des patients : neuf patients. Cinq patients avaient développé des fuites anastomotiques thoraciques et 4 patients avaient une perforation œsophagienne. Tous ces patients sont contre-indiqués à la chirurgie en raison d'un risque élevé de complications.

Résultats :

Parmi les patients ayant des fuites anastomotiques, 3 ont eu une obturation complète de leurs fuites, confirmée par radiographie de contraste, et 2 ont eu une réduction significative des fuites. Ces 2 patients avaient une déhiscence anastomotique de plus de 50% de la circonférence anastomotique totale. Deux patients qui avaient un sepsis au moment de l'implantation de l'endoprothèse, sont décédés de septicémie non contrôlée et d'une défaillance multi-organes à 13 et 65 jours post-chirurgie. L'extraction de l'endoprothèse est réussie pour les 3 autres patients avec une durée d'implantation moyenne de 156 ± 40 jours.

Parmi les 4 patients ayant une perforation œsophagienne, un patient est décédé des suites d'une pathologie maligne sous jacente 48 jours après l'implantation. Les 3 autres patients ont eu une cicatrisation de la muqueuse œsophagienne complète, vérifiée par un examen endoscopique et radiographique.

Il y a eu 3 migrations sur les 9 endoprothèses implantées à 1, 46 et 71 jours. Dans les 3 cas, l'endoprothèse a été repositionnée sans problème à l'aide de forceps. Au total, l'endoprothèse a été retirée avec succès pour 6 patients, avec une durée moyenne d'implantation de 135 ± 78 [32-242] jours. Un seul patient présente des tissus de granulation.

✓ Etude Langer⁵

Objectif : évaluer l'efficacité de l'endoprothèse POLYFLEX pour l'obturation de fuites anastomotiques œsophagiennes post-chirurgicales.

Nombre de patients : 24

Critères d'inclusion : moins d'un tiers de la circonférence de l'œsophage du patient doit être affectée par les fuites.

Critère de jugement : l'efficacité immédiate de l'obturation des fuites est constatée par radiographie de déglutition du produit de contraste.

Suivi : téléphone et visite en ambulatoire. En cas de migration de l'endoprothèse ou de dysphagie suspectée, une œsophagographie de déglutition du produit de contraste est réalisée.

Résultats : l'endoprothèse a été placée avec succès pour 22/24 patients. Les 2 autres patients ont eu une aggravation des fuites due à un mauvais positionnement de l'endoprothèse qui a nécessité une chirurgie ouverte.

16/18 patients ont eu une obturation réussie des fuites anastomotiques. L'œsophagographie par déglutition du produit de contraste a été impossible pour 4 patients en raison de leur mauvais état de santé général.

Les deux patients avec des fuites persistantes constatées ont été re-traités avec une endoprothèse de diamètre supérieur.

Il n'y a pas eu de migration « précoce » (< 72h) de l'endoprothèse et 9 migrations tardives.

Au total, 14/24 patients sont encore en vie après un suivi médian de 220 jours, 7 ont eu leur endoprothèse retirée et n'ont pas de récurrence et 7 ont encore leur endoprothèse implantée.

10 patients sont décédés au cours du suivi.

⁴ Gelbmann C.M. et al. Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic anastomotic leaks. Endosc. 2004;36:695-699.

⁵ Langer FB et al. Management of postoperative esophageal leaks with the polyflex self-expanding covered plastic stent. Ann Thorac Surg. 2005; 79: 398-404.

✓ Etude Schubert⁶

Objectif : décrire les résultats de l'utilisation de POLYFLEX dans le traitement endoscopique de fuites anastomotiques intra-thoraciques.

Nombre et caractéristique des patients : 12 patients. La déhiscence est estimée entre 20 et 70% de la circonférence anastomotique. Les patients ayant une déhiscence supérieure à 70% ne sont pas inclus dans l'étude et se voient proposés la chirurgie ouverte.

Suivi : un œsophagogramme avec produit de contraste est réalisé 1 à 2 jours post-implantation. L'occlusion complète des fuites est évaluée par radiographie de déglutition du produit de contraste et endoscopie. L'examen endoscopique est renouvelé à 2 semaines, 2 et 9 mois après la sortie du patient.

Résultats : les 12 endoprothèses ont été implantées sans complications per et postopératoires immédiates et il y a eu obturation immédiate. Il y a eu 2 migrations de l'endoprothèse. 11 endoprothèses ont été retirées sans complications après une durée médiane d'implantation de 4 [2-8] semaines. La radiographie de contraste, réalisée 1 jour après le retrait, a confirmé l'obturation complète des fuites pour 11/12 patients.

✓ Etude Ott⁷

Objectif : évaluer l'utilisation de POLYFLEX dans différentes indications.

Caractéristique des patients : 35 patients dont 22 patients souffraient de sténoses malignes et 1 sténose bénigne. Les 12 autres patients souffraient de fistules, fuites ou perforations après une chirurgie. Seules les données sur les patients souffrant de fistules, fuites et perforations ont été retenues.

Suivi : le suivi post-implantation médian est de 51 [1-718] jours et consiste en un suivi clinique (douleurs, score de la dysphagie, etc.) et en une radiographie de contraste.

Résultats : L'occlusion primaire des fistules et fuites est constatée par radiographie de contraste pour 11 des 12 patients implantés. 5 patients ont eu une cicatrisation complète et l'endoprothèse a été retirée sans complications après 113 [32-164] jours. 5 patients sont décédés au cours du suivi : 3 insuffisances cardiovasculaires, une insuffisance multiorganes, et une progression du cancer sous-jacent. Leur temps de survie médian est de 30 [20-212] jours. La migration concerne 4/12 patients.

✓ Etude Freeman⁸

Objectif : relater les résultats du traitement des fistules œsophagiennes postopératoires récalcitrantes par endoscopie.

Critères d'inclusion : patients présentant des fuites œsophagiennes récidivantes après au moins une opération de réparation. Les patients avec perforation œsophagienne ou tumeurs œsophagiennes non traitées par chirurgie et les patients avec rupture anastomotique ou conduit œsophagien ischémique qui nécessiteraient une déviation œsophagienne sont exclus de l'étude.

Nombre et caractéristiques des patients : 21 patients. Le nombre moyen de procédures de traitement de la fistule par patient est de $1,4 \pm 0,8$ [1-4].

Suivi : après implantation, l'occlusion des fuites est constatée par radiographie de contraste. Une œsophagoscopie est réalisée avant et après le retrait de l'endoprothèse et une radiographie de l'œsophage 24h après le retrait. Le patient est suivi jusqu'à ce que la fistule soit obstruée, l'endoprothèse retirée et qu'il tolère correctement la nutrition orale. La dysphagie est évaluée au moins un mois post-implantation. Le délai moyen entre l'implantation et la première radiographie de suivi est de 6 ± 7 [2-29] jours.

Résultats : il y a eu occlusion de la fistule pour 20/21 patients. Les 20 endoprothèses ont été retirées à 51 ± 43 [15-175] jours post-implantation. Il n'y a pas eu de complications au cours de

⁶ Schubert D et al. Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(7): 891-896.

⁷ Ott C et al. Self-expanding polyflex plastic stent in esophageal disease: various indications, complications, and outcomes. *Surg Endosc.* 2006; 21(6):889-896.

⁸ Freeman RK et al. Postoperative esophageal leak management with polyflex esophageal stent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (2): 333-338.

la procédure d'implantation. Il y a eu un cas de déhiscence de la perforation œsophagienne 2 jours après l'implantation qui a nécessité une réparation opératoire. Il y a eu 5 cas de migration de l'endoprothèse, 3 cas d'insuffisance respiratoire, 2 cas de pneumonie, 1 thrombose veineuse profonde et 1 coélotomie pour le traitement d'une fistule entérocutanée. Un patient a eu une sténose œsophagienne après le retrait de l'endoprothèse qui a nécessité une dilatation endoscopique.

Une synthèse des études est présentée dans le tableau en annexe.

1.1.2. Eléments spécifiques du produit :

Cinq recommandations non fournies dans le dossier et issues de la recherche documentaire, ont été retenues :

Deux recommandations^{9, 10} de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) traitent de la dilatation des sténoses œsophagiennes bénignes et des endoprothèses œsophagiennes. Elles indiquent que la dilatation par bougies ou par ballonnet hydrostatique est recommandée comme traitement de première intention des sténoses bénignes de l'œsophage. Les principales indications des endoprothèses œsophagiennes sont les obstructions intrinsèques ou extrinsèques de l'œsophage. Actuellement, elles ont des indications strictement palliatives en fin de vie et après échecs de toutes les thérapeutiques possibles. Les fistules oesotrachéales, oesobronchiques, oeso-médiastinales ou pleurales et les pertes de substances œsophagiennes associées ou non à des fistules sont devenues des indications privilégiées des endoprothèses. De moins en moins rarement, les sténoses bénignes récidivant après de nombreuses dilatations itératives deviennent des indications pour la pose d'endoprothèses, et pas uniquement chez des sujets âgés inopérables ou présentant des localisations néoplasiques extra-œsophagiennes. Les endoprothèses sont soit métalliques soit plastiques. Les prothèses métalliques doivent être considérées comme inextirpables et les prothèses auto-expansives plastiques doivent leur être préférées pour le traitement des sténoses bénignes, restriction faite des sténoses anastomotiques où les résultats sont jugés décevants.

Une recommandation¹¹ de l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) confirme le positionnement de la dilatation œsophagienne en première intention et recommande les prothèses métalliques et plastiques pour le traitement des complications de la dilatation (perforation). Elle déconseille l'utilisation systématique de prothèses dans le traitement des sténoses bénignes. Dans une autre recommandation¹², l'ASGE indique que les endoprothèses métalliques sont indiquées dans le traitement des sténoses et des fistules trachéo-œsophagiennes malignes. L'usage des endoprothèses s'étend aux pathologies œsophagiennes bénignes, avec des données limitées démontrant l'intérêt des endoprothèses auto-expansibles plastiques pour les sténoses bénignes et les fuites anastomotiques.

Dans sa recommandation¹³ sur la dysphagie, la World Gastroenterology Organisation (WGO) indique que les sténoses peptiques œsophagiennes doivent être traitées par dilatation progressive et un traitement antireflux doit être associé. Dans les cas de sténoses réfractaires, la WGO conseille l'essai d'une injection de stéroïdes sur la sténose et exceptionnellement l'utilisation de prothèses endoluminales.

⁹ Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED). La dilatation des sténoses bénignes de l'œsophage. 2003. <http://www.sfed.org/index.php>

¹⁰ Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED). Endoprothèses œsophagiennes. 2007. <http://www.sfed.org/index.php>

¹¹ American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Guideline. Esophageal dilatation. Gastrointest Endosc. 2006 ; 63 (6) : 755-760.

¹² American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Technological status evaluation report. Enteral Stents. Gastrointest Endosc. 2006 ; 63 (6) : 920-926

¹³ World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Dysphagie. 2007. <http://www.worldgastroenterology.org/dysphagia.html>

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations françaises et américaines, la dilatation par bougies ou par ballonnet hydrostatique est, en pratique, le traitement de première intention de toutes les sténoses bénignes intrinsèques. Elle apporte une amélioration symptomatique immédiate et peut être renouvelée à la demande. Ces deux principaux inconvénients sont : une efficacité souvent transitoire et le risque de complications (perforations), toutefois faible dans la plupart des indications (1 à 3 %). Le choix de la technique (bougies ou dilateur hydrostatique) est fonction de l'expérience du praticien. Aucune étude n'a démontré la supériorité d'une technique par rapport à l'autre et aucune ne semble plus particulièrement adaptée à une indication spécifique.

Il n'y a pas de consensus dans le traitement des fistules œsophagiennes. Le choix entre la réintervention ou le traitement symptomatique (nutrition parentérale, décompression nasogastrique, drainage péri-anastomotique, antibiothérapie à large spectre) dépend de l'état du patient. L'indication de la réintervention sera posée s'il existe des signes de médiastinite : choc septique, insuffisance respiratoire aigue, et confirmation d'une fistule après opacification à la gastrographie.

Les endoprothèses œsophagiennes sont principalement indiquées pour les obstructions intrinsèques ou extrinsèques de l'œsophage. Elles sont devenues indiquées pour le traitement des fistules et pertes de substances œsophagiennes et, de moins en moins rarement, pour les sténoses bénignes récidivant après de nombreuses dilatations itératives. Dans tous les cas, l'indication doit être soigneusement discutée après exposé des avantages, des inconvénients et des risques aux patients.

Les endoprothèses auto-expansibles métalliques étant considérées comme inextirpables, elles seront préférées pour le traitement de lésions malignes, les endoprothèses auto-expansibles plastiques seront préférées en cas de lésions bénignes.

Au vu des données fournies, la Commission estime que POLYFLEX a un intérêt thérapeutique dans le traitement des sténoses œsophagiennes bénignes récidivantes, après échec de dilatations répétées, et dans le traitement des fistules œsophagiennes postopératoires.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

✓ Les sténoses œsophagiennes^{14, 15}

La sténose œsophagienne est caractérisée par une dysphagie aux solides mais généralement pas aux liquides. La conséquence directe est l'amaigrissement, des brûlures d'estomac et des régurgitations chez les patients atteints de sténoses peptiques.

Les autres conséquences cliniques de la dysphagie sont notamment la pneumonie d'aspiration et la détérioration de la fonction respiratoire. De plus, la dysphagie entraîne une anxiété associée aux repas, un isolement social, une prise de médication perturbée et une atteinte de la qualité de vie.

¹⁴ American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Guideline. Esophageal dilatation. Gastrointest Endosc. 2006 ; 63 (6) : 755-60.

¹⁵ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), le dictionnaire des cancers de A à Z. <http://www.fnclcc.fr/fr/sor/patient/index.php>

✓ Les fistules œsophagiennes postopératoires^{6, 16, 17}

La fistule œsophagienne fait généralement suite à une résection chirurgicale ou une perforation œsophagienne. C'est la principale complication observée après œsophagectomie totale et la mortalité qui lui est associée est élevée, entre 30 et 50% des décès postopératoires. Les principaux indices d'une fistule œsophago-respiratoire sont des signes de sepsis, de détresse respiratoire, de présence de liquide de drainage.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

✓ Les sténoses œsophagiennes^{14,18 19}

60 à 80 % des sténoses bénignes de l'œsophage sont d'origine peptique, c'est à dire la conséquence d'un reflux gastro-œsophagien (RGO). Le RGO peut s'exprimer par des symptômes dont les plus caractéristiques sont représentés par le pyrosis et/ou les régurgitations acides. Un pyrosis est considéré comme altérant la qualité de vie s'il est fréquent, c'est-à-dire au moins hebdomadaire. La prévalence du pyrosis fréquent est de 8% dans la population adulte française.

L'œsophagite par reflux est définie par l'existence de perte de substance de la muqueuse œsophagienne correspondant endoscopiquement à des érosions ou des ulcérations siégeant dans la partie inférieure de l'œsophage. Son incidence annuelle a récemment été évaluée à 1,2 % et sa prévalence est d'environ 40 à 50 % chez les sujets symptomatiques et 2 à 5 % dans la population générale asymptomatique. Les formes sévères d'œsophagite sont rares (< 5 %) et, environ 10% des patients avec œsophagite de reflux sévère vont développer une sténose peptique²⁰.

✓ Les fistules œsophagiennes postopératoires^{6, 16, 17, 21}

La fistule œsophagienne est la principale complication associée à une œsophagectomie. Les études rapportent un taux de complication variant de 4 à 18% et une mortalité associée de 30 à 50%.

2.3 Impact

L'endoprothèse POLYFLEX correspond à un besoin :

- couvert dans le cas des sténoses bénignes récidivantes par la dilatation endoscopique en première intention et par la chirurgie en cas d'échec.
- couvert par la chirurgie dans le cas de fistules œsophagiennes postopératoires.

Aucune endoprothèse œsophagienne plastique et auto-expansible n'est inscrite sur la LPPR.

L'endoprothèse POLYFLEX présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence et de la gravité des complications de ces pathologies.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestation estime que le Service Attendu de l'endoprothèse œsophagienne POLYFLEX est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications : traitement des sténoses œsophagiennes

¹⁶ Gocket I et al. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma : a risk analysis. World J Surg Oncol. 2005. 3:37

¹⁷ Lozac'h P et al. Le cancer de l'œsophage. Réflexions après 25 ans d'expérience et prise en charge de 1000 cas. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2006 ; 5 (3) : 31-36

¹⁸ Fournet J et Dhumeaux D. Le livre blanc de l'hépatogastroentérologie. Les maladies de l'appareil digestif et du foie. Les enjeux. Ed Masson. 2001

¹⁹ Afssaps. Recommandations de bonnes pratiques. Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte. 2007.

²⁰ Gagnon P et Hould F-S. Système digestif : pathologie de l'œsophage. http://www.fmed.ulaval.ca/med-18654/prive/Cours%2015/Pdf/oeso_patho.pdf

²¹ NICE. Thoracoscopically assisted oesophagectomy. 2006

bénignes récidivant après échec de dilatations répétées et dans le traitement de fistules œsophagiennes postopératoires.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- **Spécifications techniques minimales**

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

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

Ce dispositif doit être mis en place par des chirurgiens formés aux techniques d'endoscopie digestive. Un plateau radiologique est nécessaire durant toute l'intervention.

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA de niveau IV) par rapport à la stratégie thérapeutique de référence :

- ✓ ***dilatation endoscopique pour les sténoses œsophagiennes bénignes,***
- ✓ ***chirurgie pour les fistules œsophagiennes postopératoires.***

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription est conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectif de déterminer :

- ✓ Le taux de récurrences des sténoses et le délai de récurrence après le retrait de l'endoprothèse POLYFLEX, dans l'indication : traitement des sténoses bénignes récidivantes.
- ✓ Le tarissement des fistules œsophagiennes postopératoires dans l'indication : traitement des fistules postopératoires.

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

Population cible

- ✓ Les sténoses bénignes

L'incidence annuelle des œsophagites¹⁸ de reflux a été évaluée à 1,2% de la population. D'après les données INSEE, la population totale française en 2008 est de 63 753 140 personnes. Il y aurait donc environ 760 000 nouveaux cas d'œsophagites de reflux par an. 5% de ces œsophagites¹⁸ seraient de formes sévères. Ceci correspond à environ 38 000 nouveaux cas.

Environ 10% des patients avec une œsophagite de reflux sévère vont développer une sténose peptique²⁰. Ce qui fait 3 800 nouveaux cas de sténoses peptiques par an.

Selon l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy, environ 80% des sténoses bénignes sont des sténoses peptiques. On peut donc extrapoler le nombre de nouveaux cas de sténoses bénignes à environ 5 000.

Les études estiment la récurrence des sténoses bénignes de l'ordre de 30%. On détermine le nombre de sténoses bénignes récidivant au moins une fois à 1500 nouveaux cas par an. Ce chiffre est une large surestimation de la population cible réelle. En effet, les patients souffrant de sténoses bénignes récidivantes sont traités plusieurs fois par dilatations avant de se voir proposer une endoprothèse. Aucune donnée ne permet de déterminer un nombre de dilatation-seuil au delà duquel la pose d'endoprothèse est recommandée. Il n'est donc pas possible d'estimer le nombre de sténoses récidivantes qui devront être traitées par mise en place d'une endoprothèse.

A titre indicatif, selon le PMSI, il y a eu 7393 actes de dilatation endoscopique en 2006.

✓ Les fistules œsophagiennes postopératoires

Selon les données PMSI, il y a eu 1384 œsophagectomies au cours de l'année 2006. L'incidence des fistules postopératoires est de 4 à 18%. Le nombre de nouveaux cas de fistules œsophagiennes est donc compris entre 50 et 250 patients.

A titre indicatif, il y a eu 117 actes de fermetures de fistules œsophagiennes en 2006 (données PMSI).

La CEPP estime que l'incidence des sténoses bénignes récidivantes et de fistules œsophagiennes postopératoires est d'environ 1550 à 1750 nouveaux cas par an. Cette population cible est largement surestimée en raison de l'absence de données permettant de définir un nombre de dilatations maximal au delà duquel la pose d'une endoprothèse est recommandée.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

	Etude	N _{patients}	Pathologies traitées	Suivi	Résultats	Complications
1	Evrard 2004	21	- Sténoses bénignes récidivantes (n=8) - Sténoses anastomotiques (n=4) - Hyperplasie (n=5) - Fistule (n=4)	23 mois [14-54] dont 21 [8-39] post-explantation	17/21 patients sont asymptomatiques à 21 mois de suivi post-retrait médian	- 5 migrations précoces (<1 mois) - 7 migrations tardives - 4 récurrences de la dysphagie - 1 décès dû à une récurrence tumorale - 1 retrait de stent pour compression trachéale - 2 réimplantations pour récurrence de la dysphagie
2	Recipi 2004	15	Sténoses bénignes récidivantes	22,7 mois [19-27]	12/15 patients restent asymptomatiques pendant les 22,7 mois [19-27] de suivi post-retrait score moyen de la dysphagie significativement différent du score initial	- 5 douleurs sévères - 1 migration dans l'estomac - 3 récurrences
3	Gelbmann 2004	9	- Fuites anastomotiques (n=5) - Perforations œsophagiennes (n=4)	durée moyenne d'implantation de 135 ± 78 jours [32-242]	- 3/5 obturations complètes des fuites anastomotiques - 2/5 réduction significative - 3/4 cicatrisation complète de la muqueuse - 6 patients ont eu un retrait du stent avec succès	- 3 migrations avec repositionnement - 3 décès de septicémie et défaillance multi-organes (13 et 65 jours post implantation) et des suites d'une pathologie sous-jacente (48h post implantation) - 1 patient présente des tissus de granulation
4	Langer 2005	24	Fuites anastomotiques	Médian 220 jours	- 16/18 ont eu une obturation complète des fuites. - 4 n'ont pas pu être évalués en raison de leur mauvais état de santé général - 14/24 patients encore en vie après un suivi médian de 220 jours. - 7 ont eu leur stent retiré et n'ont pas de récurrence, 7 ont encore leur stent implanté. - Mortalité à 30 jours : 3/24 - Mortalité à l'hôpital : 6/24	- 2 aggravations des fuites dues à un mauvais positionnement du stent qui a nécessité une chirurgie ouverte. - 9 migrations tardives (>72h) : 3 retraits, 4 repositionnements, 2 endoprothèses de diamètre supérieur - 10 décès : nécrose du canal biliaire après lymphadenectomie, thrombose de l'artère mésentérique supérieure, arrêt cardiaque, septicémie d'origine inconnue et pneumonie
5	Schubert 2005	12	Fuites anastomotiques intrathoraciques (déhiscence comprise entre 20 et 70% de la circonférence anastomotique)	9 mois post hospitalisation	- 11 endoprothèses retirés sans complication après 4 semaines - Obturation des fuites confirmée post retrait pour 11/12 patients	2 migrations dont 1 repositionnement

	Etude	N _{patients}	Pathologies traitées	Suivi	Résultats	Complications
6	Ott 2006	35	- Sténoses bénigne (1) ou malignes (22) - Fuites anastomotiques - Fistules - Perforations	Médian : 51 jours [1-718]	- Score moyen de la dysphagie diminue de 3 à 1 - Occlusion primaire constatée pour 11/12 patients - 5 cas de cicatrisation complète	- 10 interventions préalables - 13 migrations du stent - 1 dislocation du stent au cours de l'implantation - 1 perforation de l'œsophage par l'endoscope - 15 réinterventions - 14 décès : 9 suites de cancer, 3 insuffisances cardiovasculaires, 1 défaillance multi-organes et 1 progression du cancer sous-jacent. - 2 formations de tissu de granulation aux extrémités du stent mais sans resténose
7	Freeman 2007	21	Fistule œsophagiennes récalcitrantes	30 mois	- Occlusion de la fistule pour 20/21 patients - 20 endoprothèses sont retirés à 51 ± 41 jours post-implantation	- 1 cas de déhiscence de la perforation œsophagienne 2 jours post-implantation qui a nécessité une opération - 5 migrations - 3 insuffisances respiratoires - 2 pneumonies - 1 thrombose veineuse profonde - 1 sténose œsophagienne après le retrait du stent - 1 décès

