

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 juillet 2013

CONCLUSIONS

XIENCE PRIME BTK, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (évérolimus)

Demandeur : ABBOTT France SAS

Fabricant : ABBOTT Laboratories

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à des lésions (≤ 40 mm) artérielles sous poplitées avec un diamètre de vaisseau de référence $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,25$ mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à des lésions (≤ 40 mm) artérielles sous poplitées avec un diamètre de vaisseau de référence $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,25$ mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Comparateur(s) retenu(s) :	Endoprothèses nues
Amélioration du SA :	ASA V par rapport aux endoprothèses nues chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à des lésions (≤ 40 mm) artérielles sous poplitées avec un diamètre de vaisseau de référence $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,25$ mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	L'argumentation de la demande repose sur 1 essai contrôlé randomisé (DESTINY). Cet essai Européen multicentrique, contrôlé, randomisé avait pour objectif d'évaluer la supériorité des endoprothèses XIENCE V par rapport à l'endoprothèse nue MULTI-LINK VISION chez des patients ayant une artériopathie des membres inférieurs au stade de ischémie critique et ayant des lésions <i>de novo</i> d'une artère tibiale (≤ 40 mm de longueur) et un diamètre du vaisseau traité compris entre 2,0 et 3,5 mm. Tous les patients devaient avoir au moins une artère tibiale permettant au flux sanguin d'atteindre la cheville. Le critère de jugement principal était le taux de perméabilité primaire à 1 an défini par l'absence de resténose intrastent ≥ 50 % mesurée par angiographie à 12 mois. Cent quarante patients (154 lésions) ont été randomisés dans l'étude : 74 patients (78 lésions) dans le groupe XIENCE V et 66 patients (76 lésions) dans le groupe MULTI-LINK VISION. La perméabilité a été évaluée pour 50 lésions dans le groupe XIENCE V et 32 lésions dans le groupe MULTI-LINK VISION. La perméabilité primaire à 1 an était significativement supérieure dans le groupe XIENCE V par rapport au groupe MULTI-LINK VISION (85% <i>versus</i> 54% ; $p = 0,0001$).
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.
Conditions du renouvellement :	La Commission attend la transmission des résultats d'une étude dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, le soulagement de la douleur.
Population cible :	Entre 1 500 et 3 700 patients par an

Avis 1 définitif

Cet avis sera revu suite à la révision des descriptions génériques « implant endovasculaire dit « stent aortique, rénal, iliaque ou fémoral »

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Longueur du stent (mm)	Diamètre (mm)					
	2,25 mm	2,5 mm	2,75 mm	3,0 mm	3,5 mm	4,0 mm
8 mm	1012645-08	1012646-08	1012647-08	1012648-08	1012649-08	1012650-08
12 mm	1012645-12	1012646-12	1012647-12	1012648-12	1012649-12	1012650-12
15 mm	1012645-15	1012646-15	1012647-15	1012648-15	1012649-15	1012650-15
18 mm	1012645-18	1012646-18	1012647-18	1012648-18	1012649-18	1012650-18
23 mm	1012645-23	1012646-23	1012647-23	1012648-23	1012649-23	1012650-23
28 mm	1012645-28	1012646-28	1012647-28	1012648-28	1012649-28	1012650-28
33 mm		1012646-33	1012647-33	1012648-33	1012649-33	1012650-33
38 mm		1012646-38	1012647-38	1012648-38	1012649-38	1012650-38

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte unitaire et stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Traitement des lésions artérielles sous-poplitées du membre inférieur en cas de résultat insuffisant de l'angioplastie par ballonnet caractérisé par la présence d'une sténose résiduelle, de resténose, de dissection, d'une occlusion aigue ou de principe en première intention pour les recanalisations.

01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

Endoprothèses nues

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de endoprothèse périphérique à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par MEDCERT (n°0482), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK comprend :

- une plate-forme, ou endoprothèse nue métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome (L605),
- un enrobage polymérique non érodable recouvrant la plate-forme associé à l'everolimus,
- un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée pour XIENCE PRIME BTK est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'éverolimus est libéré progressivement (80 % sur 28 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²). Le système d'endoprothèse périphérique XIENCE PRIME BTK est identique au système d'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

L'endoprothèse XIENCE PRIME BTK, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'éverolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 31, 17/06/2013), les actes associés sont référencés sous le chapitre 04.03.15.02 « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur »

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à XIENCE PRIME BTK n'a été fournie.

L'argumentation de la demande repose sur 1 essai contrôlé randomisé DESTINY¹, utilisant XIENCE V dont XIENCE PRIME BTK est une évolution. Il est à noter que ces dispositifs ne sont pas indiqués dans le traitement des lésions périphériques.

L'essai Européen DESTINY multicentrique, contrôlé, randomisé avait pour objectif d'évaluer la supériorité des endoprothèses XIENCE V par rapport à l'endoprothèse nue MULTI LINK VISION chez des patients ayant une artériopathie des membres inférieurs au stade de ischémie critique et ayant des lésions *de novo* d'une artère tibiale (≤ 40 mm de longueur) et un diamètre du vaisseau traité compris entre 2,25 mm et 3,5 mm.

¹ Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, Schmidt A, Tessarek J, Vinck E, Schwartz LB. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):390-8.

Tous les patients devaient avoir au moins une artère tibiale permettant au flux sanguin d'atteindre la cheville.

Le critère de jugement principal était le taux de perméabilité primaire à 1 an défini par l'absence de resténose intrastent ≥ 50 % mesurée par angiographie à 12 mois.

L'ensemble des patients, quel que soit le type d'endoprothèse, a reçu au minimum 75 mg d'acide acétylsalicylique quotidiennement ainsi que 75 mg de clopidogrel quotidiennement pendant au moins 1 an.

Cent quarante patients (154 lésions) ont été randomisés dans l'étude : 74 patients (78 lésions) dans le groupe XIENCE V et 66 patients (76 lésions) dans le groupe MULTI-LINK VISION.

A l'inclusion les caractéristiques cliniques des patients et les caractéristiques des lésions étaient comparables entre les 2 groupes.

64 patients sur 140 (46 %) et 43 sur 140 (30 %) ont eu respectivement un suivi à 1 an par angiographie et par écho-Doppler.

Les raisons ne permettant pas d'effectuer une angiographie lors du suivi sont :

- un décès : 23 patients,
- un refus : 21 patients,
- la présence de comorbidités importantes : 14 patients,
- une faible qualité de l'image la rendant ininterprétable : 14 patients,
- un perdu de vue : 7 patients,
- une amputation : 3 patients.

92 endoprothèses ont été implantées dans le groupe XIENCE V et 87 endoprothèses dans le groupe MULTI-LINK VISION.

La perméabilité a été évaluée pour 50 lésions dans le groupe XIENCE V et 32 lésions dans le groupe MULTI-LINK VISION.

La perméabilité primaire à 1 an était significativement supérieure dans le groupe XIENCE V par rapport au groupe MULTI-LINK VISION (85 % *versus* 54 % ; $p = 0,0001$).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, la méthode de randomisation est renseignée. L'information concernant le type d'endoprothèse était dans une enveloppe scellée.

Les investigateurs n'étaient pas en aveugle, seuls les patients étaient en aveugle.

Les caractéristiques des patients sont comparables entre les deux groupes.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en intention de traiter.

La durée de suivi n'est que de 1 an, le critère de jugement principal est un critère intermédiaire. Le taux de suivi angiographique est seulement de 46 % à 1 an.

Cette étude est décrite en annexe.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Vingt trois décès ont été rapportés dans l'étude DESTINY.

Les motifs des 23 décès étaient les suivants : infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque ($n = 12$), accident vasculaire cérébral ($n = 4$), décompensation de plusieurs organes ($n = 2$), insuffisance rénale, hémorragie gastrointestinale, hémorragie.

Entre Février 2012, date de première commercialisation en Europe, et le 30 Novembre 2012, 404 unités d'endoprothèse périphérique XIENCE PRIME BTK ont été distribuées en Europe. Aucune unité n'a été distribuée en France.

Aucune réclamation n'a été enregistrée par Abbott Vascular pour ces dispositifs depuis leur mise sur le marché.

Aucune réclamation XIENCE PRIME BTK n'a été rapportée aux autorités Européennes dans le cadre de la vigilance des dispositifs médicaux.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

La CNEDiMTS constate que la population dans laquelle l'étude DESTINY a été menée (patients ayant une ischémie critique due à une sténose $\geq 50\%$ *de novo* d'une artère tibiale) est restreinte par rapport à l'indication revendiquée.

De plus la Commission constate que le critère de jugement principal est un critère intermédiaire angiographique ne permettant pas de conclure à l'efficacité de l'angioplastie avec pose de l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK par rapport aux endoprothèses nues dans la population décrite.

Enfin, aucune donnée ne permet de recommander la mise en place d'une endoprothèse en première intention pour la prise en charge des patients ayant une ischémie critique due à une lésion localisée sous l'articulation du genou.

Par conséquent, la CNEDiMTS juge nécessaire de disposer de données de bon niveau de preuve afin de d'évaluer la performance (notamment le sauvetage du membre) de l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK.

Au total, 1 essai contrôlé, randomisé chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique due à une lésion de novo localisée dans une artère tibiale (≤ 40 mm) et un diamètre du vaisseau traité compris entre 2,0 et 3,5 mm a été retenue.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectif ^{2, 3, 4}:

- de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques
- de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
- d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.

La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter.

- stade clinique

La revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée en cas de claudication qu'après échec d'au moins 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou plus précocement en cas de lésion proximale invalidante ou menaçante.

Au stade d'ischémie aiguë ou d'ischémie permanente chronique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine). les objectifs sont d'effectuer le sauvetage du membre, limiter les mutilations, favoriser la cicatrisation et le contrôle de la douleur. Il faut impérativement revasculariser le membre.

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprennent notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse ;
- les techniques chirurgicales comprenant notamment les pontages avec des greffons veineux ou artériels et les pontages synthétiques.

² Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

³ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

⁴ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfice/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

- la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
- la longueur de la sténose/occlusion ;
- le nombre de lésions traitées.
- Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :
 - le diabète ;
 - l'insuffisance rénale ;
 - le tabac ;
 - la sévérité de l'ischémie.

Au stade ischémie critique, lorsque le traitement endovasculaire est considéré comme le traitement de choix, aucune donnée ne permet de recommander la mise en place d'une endoprothèse en première intention.

En 2012, le NICE a publié des recommandations concernant la prise en charge et le diagnostic de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs⁵. Le NICE n'a pas émis de recommandation concernant la place de l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse par rapport à la chirurgie ainsi que la place de l'angioplastie seule par rapport à l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse en l'absence de données chez des patients ayant une ischémie critique avec des lésions localisées sous l'articulation du genou. Il souhaite disposer de données complémentaires. Les critères de jugement principaux retenus sont la survie en l'absence d'amputation, les critères de jugements secondaires incluent la survie globale, la qualité de vie, le soulagement de la douleur.

Dans les artères fémoro-poplitées et aorto-iliaques lorsqu'une endoprothèse doit être mise en place, le NICE recommande la mise en place d'une endoprothèse nue.

En conclusion, lorsque le traitement endovasculaire avec pose d'une endoprothèse a un intérêt dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique. Les endoprothèses nues sont une alternative aux endoprothèses à libération de principe actif.

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK est établi dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique due à une lésion localisée dans une artère tibiale (≤ 40 mm) et un diamètre du vaisseau traité compris entre 2,25 et 3,5 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

⁵ National Clinical Guideline Centre. Lower limb peripheral arterial disease. Diagnosis and management. Nice clinical guideline 147. Appendices. London: NCGC; 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG147/Guidance/Appendices/pdf/English>

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seule la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an ^{2,3}.

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 % dans la population et augmente entre 15 et 20 % chez les patients de plus de 70 ans.

La prévalence de l'AOMI au stade claudication intermittente est de 3 % chez les patients âgés entre 40 et 60 ans et de 6 % chez les patients âgés de plus de 60 ans.

D'après la conférence de consensus TASC II, 15 % des hommes et 5 % des femmes ayant une sténose de plus de 50 % d'une artère de la jambe seraient asymptomatiques. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

04.2.3. IMPACT

XIENCE PRIME BTK répond à un besoin thérapeutique couvert.

XIENCE PRIME BTK a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indications suivantes : Patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à des lésions (≤ 40 mm) artérielles sous poplitées avec un diamètre de vaisseau de référence $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,25$ mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multi-disciplinaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les endoprothèses nues

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les résultats à 1 an, de l'étude Bosier et al/ prospective, comparative, randomisée, multicentrique comparant une endoprothèse de la gamme XIENCE à une endoprothèse nue, mettent en évidence une perméabilité primaire à 1 an supérieure pour l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK. Cependant seuls 64 patients sur 140 (46%) et 43 sur 140 (30%) ont eu respectivement un suivi à 1 an par angiographie et par écho-Doppler. De plus, le critère de jugement est un critère intermédiaire radiologique. En l'absence de critères de jugement cliniquement pertinent (sauvetage du membre, soulagement de la douleur, survie) la supériorité de l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK par rapport aux endoprothèses nues n'est pas établie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de l'endoprothèse à libération de principe actif XIENCE PRIME BTK par rapport aux endoprothèses nues chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, au stade ischémie critique, imputable à des lésions (≤ 40 mm) des artères sous poplitées avec un diamètre de vaisseau de référence $\geq 2,25$ mm et $\leq 4,25$ mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission attend la transmission des résultats d'une étude dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la technique en documentant, le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, le soulagement de la douleur.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante au stade ischémie critique et ayant des lésions artérielles sous l'articulation du genou traitable par voie endovasculaire avec pose d'endoprothèse en cas de résultat insuffisant de l'angioplastie par ballonnet.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant l'indication retenue.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour l'année 2012 est la suivante :

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	Nombre (Privé + Public) 2010	Nombre (Privé + Public) 2011	Nombre (Privé + Public) 2012
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 236	10 067	10 475
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 940	2 179	2 386
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 737	11 186	12 886
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 453	2 801	3 367
Total		23 366	26 233	29 114

Le nombre total d'actes classants a augmenté de 14 380 actes en 2007 à 29 114 actes en 2012.

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs poses d'endoprothèses peuvent être faites pour un patient.

Selon le PMSI 2012, le nombre d'acte effectué par angioplastie sans pose d'endoprothèse (code CCAM EEAF001, EEAF005 EEAF003 et EEPF002) est 14 443.

Les divers registres disponibles nous indiquent qu'entre 30 et 34 % des angioplasties seraient pratiquées sur des lésions sous-poplitées^{6,7,8}, soit 13 067 à 14 809 patients.

Le taux de succès de l'angioplastie varie entre 75% et 88% et serait plus élevé pour les sténoses que pour les occlusions, respectivement 84% et 61%^{1,9,10,11}.

Le taux d'échec de l'angioplastie avec ballonnet est donc compris entre 12 et 25 %.

La population cible de XIENCE PRIME BTK peut donc être estimée entre 1 500 et 3 700 patients.

⁶ DeRubertis BG, Faries PL, McKinsey JF, Chaer RA et al Shifting Paradigms in the Treatment of Lower Extremity Vascular Disease A Report of 1000 Percutaneous Interventions. Ann Surg 2007;246: 415-424

⁷ Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. J Vasc Surg. 2005;41(3):423-35.

⁸ Kudo T, Chandra FA, Kwun WH, Haas BT, Ahn SS. Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: endovascular vs. open bypass surgery. J Vasc Surg. 2006;44(2):304-13.

⁹ Krankenberg H, Sorge I, Zeller T, Tübler T. Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal arteries in patients with intermittent claudication: acute and one-year results. Catheter Cardiovasc Interv. 2005;64(1):12-7.

¹⁰ Löfberg AM, Löfberg LE, Karacagil S, Westman B, Almgren B, Bergqvist D. The use of below-knee percutaneous transluminal angioplasty in arterial occlusive disease causing chronic critical limb ischemia. Cardiovasc Intervent Radiol. 1996;19(5):317-22

¹¹ Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P, Matsi PJ, Räsänen HT, Kaukanen E, Lopenen P, Soimakallio S. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. J Vasc Interv Radiol. 2000;11(8):1021-31.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, Schmidt A, Tessarek J, Vinck E, Schwartz LB. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):390-8.
Type de l'étude	Essai de supériorité, multicentrique, randomisé et en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Recrutement entre Mars 2008 et mars 2009
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de l'endoprothèse XIENCE PRIME BTK en terme de perméabilité par rapport à l'endoprothèse nue MULTI-LINK VISION (BMS ; ABBOTT) chez des patients ayant une ischémie critique chronique symptomatique (catégorie 4 à 5 de la classification de Rutherford)
METHODE	
Critères de sélection	• Patients ayant une AOMI symptomatique • Patients ayant au maximum deux lésions <i>de novo</i> d'une ou plusieurs artères sous poplitées • sténoses $\geq 50\%$ incluses dans l'étude devant avoir une longueur ≤ 40 mm et un diamètre du vaisseau traité compris entre 2,0 et 3,5 mm. • patients ayant des sténoses en amont de la lésion éligibles si la sténose pouvait être traitée avec succès sans complication. Tous les patients devaient avoir au moins une artère tibiale permettant au flux sanguin d'atteindre la cheville. La circulation sanguine au pied devait être présente dans au moins un vaisseau en amont de la lésion traitée.
Cadre et lieu de l'étude	5 centres Européens
Produits étudiés	XIENCE ¹² V (génération précédente de l'endoprothèse XIENCE PRIME) MULTI LINK VISION (endoprothèse nue)
Critère de jugement principal	Taux de perméabilité primaire à 1 an défini par l'absence de resténose intrastent $\geq 50\%$ mesurée par angiographie à 12 mois
Critères de jugement secondaires	- Succès clinique défini par une amélioration d'au moins une classe de la classification de Rutherford à 1 an ; - Absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) - Sauvetage du membre défini par l'absence d'amputation majeure au niveau de la cheville ou au-dessus - Taux de survie
Taille de l'échantillon	140 patients (154 lésions): - 66 patients dans le groupe MULTI-LINK VISION - 74 patients dans le groupe XIENCE V
Méthode de randomisation	Randomisation avec un ratio 1.1 à l'aide d'enveloppe scellées randomisation par bloc et stratification par centre
Méthode d'analyse des résultats	Supériorité, nombre de sujet nécessaires : 140 patients pour atteindre une puissance de 80 % et un risque alpha de 5% en tenant compte d'un taux de perdus de vue de 30 %

¹² XIENCE PRIME diffère de XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le design de la maille de la plate-forme métallique ;
- le système de pose qui a une pression de rupture du ballon plus élevée ;
- le corps du cathéter avec des épaulements plus courts, un hypotube plus large et une jonction de l'hypotube en acier inoxydable ;
- une gamme de taille plus importante (avec des longueurs de 33 et 38 mm).

	Analyse en intention de traiter Estimation de la perméabilité primaire, du sauvetage du membre, taux de survie par les courbes de Kaplan Meier. Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou médiane ou moyenne ± écart-type.																																													
RÉSULTATS																																														
Nombre de sujets analysés	140 patients																																													
Durée du suivi	12 mois 64 patients sur 140 (46%) et 43 sur 140 (30%) ont eu respectivement un suivi par angiographie ou par écho-Doppler. Au cours de la première année de suivi, le suivi de 33 patients a été censuré : 23 décès, 3 amputations majeures (2 dans le groupe VISION et 1 dans le groupe XIENCE V) et 7 perdus de vue.																																													
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients à l'inclusion <table><tr><th>Caractéristiques</th><th>VISION N=66</th><th>XIENCE V^b N=74</th></tr><tr><td>Sexe M/F</td><td>44 (67)</td><td>45 (61)</td></tr><tr><td>Age</td><td>76 ± 8,4 ans (56-95)</td><td>75 ± 8,0 ans (52-89)</td></tr><tr><td>Tabac</td><td>22 (33)</td><td>23 (31)</td></tr><tr><td>Antécédent</td><td>15 (22)</td><td>12 (15)</td></tr><tr><td>Hypertension artérielle traitée</td><td>49 (74)</td><td>47 (64)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>33 (50)</td><td>44 (60)</td></tr><tr><td>Non-insulino-dépendent (type 2)</td><td>16 (24)</td><td>19 (26)</td></tr><tr><td>Insulino-dépendent (type 1)</td><td>17 (26)</td><td>25 (34)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>22 (33)</td><td>22 (30)</td></tr><tr><td>Dyslipidémie</td><td>25 (38)</td><td>28 (38)</td></tr><tr><td>Obésité</td><td>23 (35)</td><td>26 (35)</td></tr><tr><td>Classification Rutherford-Becker</td><td></td><td></td></tr><tr><td>4</td><td>26 (39)</td><td>37 (50)</td></tr><tr><td>5</td><td>40 (61)</td><td>37 (50)</td></tr></table>	Caractéristiques	VISION N=66	XIENCE V ^b N=74	Sexe M/F	44 (67)	45 (61)	Age	76 ± 8,4 ans (56-95)	75 ± 8,0 ans (52-89)	Tabac	22 (33)	23 (31)	Antécédent	15 (22)	12 (15)	Hypertension artérielle traitée	49 (74)	47 (64)	Diabète	33 (50)	44 (60)	Non-insulino-dépendent (type 2)	16 (24)	19 (26)	Insulino-dépendent (type 1)	17 (26)	25 (34)	Insuffisance rénale	22 (33)	22 (30)	Dyslipidémie	25 (38)	28 (38)	Obésité	23 (35)	26 (35)	Classification Rutherford-Becker			4	26 (39)	37 (50)	5	40 (61)	37 (50)
	Caractéristiques	VISION N=66	XIENCE V ^b N=74																																											
	Sexe M/F	44 (67)	45 (61)																																											
	Age	76 ± 8,4 ans (56-95)	75 ± 8,0 ans (52-89)																																											
	Tabac	22 (33)	23 (31)																																											
	Antécédent	15 (22)	12 (15)																																											
	Hypertension artérielle traitée	49 (74)	47 (64)																																											
	Diabète	33 (50)	44 (60)																																											
	Non-insulino-dépendent (type 2)	16 (24)	19 (26)																																											
	Insulino-dépendent (type 1)	17 (26)	25 (34)																																											
Insuffisance rénale	22 (33)	22 (30)																																												
Dyslipidémie	25 (38)	28 (38)																																												
Obésité	23 (35)	26 (35)																																												
Classification Rutherford-Becker																																														
4	26 (39)	37 (50)																																												
5	40 (61)	37 (50)																																												
^a Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart-type (étendue) et les variables discontinues en valeur absolue (%). ^b Les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significative. Les caractéristiques des patients sont comparables entre les deux groupes. Un abord contralatéral a été réalisé chez 116 patients (83%).																																														

	Caractéristiques des lésions traitées		
	Caractéristiques	VISION^b N=66	XIENCE V^b N=74
	Membre traité		
	Gauche	39 (51)	36 (46)
	Droit	37 (49)	42 (54)
	Artère cible		
	Tibiale antérieure	22 (29)	29 (37)
	Tronc tibio-péronier	23 (30)	22 (28)
	Péronière	21 (28)	18 (23)
	Tibiale postérieure	10 (13)	9 (12)
	Morphologie de la lésion cible		
	Longueur, mm	18,9 ± 10,0 (5-40)	15,9 ± 10,2 (3-40)
	Diamètre de référence du vaisseau, mm	2,91 ± 0,72	3,00 ± 0,84
	Calcification importante	56 (74)	60 (77)
	Occlusion totale	13 (17)	12 (15)
	Nombre de stents implantés	92	87
	a Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart-type (étendue)		
	Une post-dilatation a été réalisée chez 49 patients (53%) traités avec un stent VISION et 50 patients traités avec un stent XIENCE V (58%).		
	La durée moyenne de la procédure était de 41 minutes (20 – 140 minutes). Aucune complication technique et échec précoces n'ont été observés.*		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	64 patients sur 140 (46%) et 43 sur 140 (30%) ont eu respectivement un suivi par angiographie ou par écho-Doppler Les raisons ne permettant pas d'effectuer une angiographie lors du suivi sont : - décès : 23 patients - un refus : 21 patients - la présence de comorbidités importantes : 14 patients - faible qualité de l'image la rendant ininterprétable : 14 patients - perdu de vue : 7 patients - amputation : 3 patients A 1 an, la perméabilité était supérieure dans le groupe XIENCE V par rapport au groupe endoprothèse nue (85 % <i>versus</i> 54,4 %, p = 0,0001). La perméabilité a été évaluée pour 50 lésions dans le groupe XIENCE V et 32 lésions dans le groupe MULTI-LINK VISION.		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Absence de revascularisation de la lésion cible (TLR) :</u> A 1 an une diminution significative du taux de revascularisation de la lésion cible a été mise en évidence : 92% dans le groupe XIENCE V <i>versus</i> 65% dans le groupe MULTI-LINK VISION (p = 0,005). Le taux de revascularisation de la lésion cible a été évalué pour 54 lésions dans le groupe XIENCE V et 40 lésions dans le groupe MULTI-LINK VISION. <u>Résultats cliniques</u> A 1 an, 25/45 (56%) patients dans le groupe MULTI-LINK VISION et 32/53 (60%) ont un score de Rutherford de 0 ou 1 (p = NS) <u>Survie</u> En terme de survie, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes à 1 an (84% <i>versus</i> 82%, p = NS) La survie a été évaluée 55 patients dans le groupe XIENCE V et 51 patients dans le groupe MULTI-LINK VISION.		

	Caractéristiques des lésions			
	Caractéristiques^a	VISION N=66	XIENCE V N=74	p
	Avant la procédure	73	75	
	Diamètre de référence du vaisseau, mm	2,91±0,72	3,00±0,84	NS
	Diamètre minimum du vaisseau, mm	0,57±0,40	0,70±0,49	NS
	Diamètre moyen de la sténose, %	80±14	77±15	NS
	Après la procédure	73	75	
	Diamètre minimum du vaisseau, mm	2,82±0,64	2,80±0,56	NS
	Diamètre moyen de la sténose, %	5,6±9,4	4,2±8,5	NS
	12 mois de suivi	34	36	
	Diamètre luminal minimal, mm	1,44±0,87	2,01±0,70	0,0035
	Diamètre moyen de la sténose, %	47±27	21±21	<0,0001
	Perte tardive intra-stent, mm	1,41±0,89	0,78±0,63	0,001
	Resténose ≥50, %	36	17	NS
^a Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart-type (étendue) et les variables discontinues en valeur absolue (%). La perte tardive à 1 an était de 0,78 mm dans le groupe XIENCE V et de 1,41 mm dans le groupe MULTI-LINK VISION (p = 0,001). Le taux de resténose ≥50 % à 1 an était comparable entre les 2 groupes.				
Événements indésirables	Décès : 23 patients Les motifs des 23 décès étaient les suivants : infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque (n = 12), accident vasculaire cérébral (n = 4), décompensation de plusieurs organes (n = 2), insuffisance rénale, hémorragie gastrointestinale, hémorragie			
Commentaires	Cette étude a été financée par le laboratoire Abbott. Marc Bosier, Dierk Scheinert, et Thomas Zeller sont des employés à plein temps du laboratoire Abbott			

ANNEXE II CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE

Classification de Leriche et Fontaine

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades¹³ :

Stade I : L'AOMI est asymptomatique et est mise en évidence par l'abolition des pouls distaux ;

Stade II (claudication intermittente) : L'ischémie artérielle est responsable d'une claudication intermittente d'effort variable dans ses formes cliniques. Deux stades sont définis en fonction de la distance parcourue avant l'apparition de la douleur :

- IIA : distance de marche >150m
- IIB : distance de marche < 150m ;

Stade III (douleur de décubitus) : Il est caractérisé par des douleurs de décubitus. Ces douleurs peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une période plus ou moins longue de claudication.

Stade IV (trouble trophique) : L'AOMI se traduit par l'apparition de troubles trophiques distaux avec présence possible d'ulcérations et/ou de nécroses tissulaires.

La **classification de Rutherford** retient 7 catégories (de 0 à 6) pour la maladie artérielle périphérique. Le Tableau ci-dessous présente un récapitulatif de ces stades et établit une correspondance par rapport à la classification de Leriche et Fontaine.

Classification de Rutherford et correspondance avec la classification de Leriche et Fontaine. Issu de Norgren al.

Fontaine			Rutherford	
Stade	Manifestation clinique	Grade	Catégorie	Manifestation Clinique
I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
IIa	Claudication légère	I	1	Claudication légère
IIb	Claudication modérée-sévère	I	2	Claudication modérée
		I	3	Claudication sévère
III	Douleur de décubitus	II	4	Douleur de décubitus
IV	Ulcération ou gangrène	III	5	Atteinte tissulaire mineure
		IV	6	Ulcération ou gangrène

¹³ Mounier-Vehier C, Duquenoy S, Gras M, Lahousse M, Willoteaux S. Diagnostic et évaluation non invasive d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Rev Prat. 2005;55(11):1173-6, 1179-80, 1183-7.

¹³ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.