

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

9 septembre 2014

CONCLUSIONS**ZENITH ALPHA, endoprothèse aortique thoracique**

Demandeur : COOK France

Fabricant : COOK Medical Incorporated

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 4 et 5)

Indications retenues :	Les pathologies de l'aorte thoracique descendante sont : - Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre - Ulcères pénétrants en cas de complications
Service Attendu Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des endoprothèses aortiques thoraciques, - l'intérêt de santé publique attendu au vu du caractère de gravité des pathologies concernées et de l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert lors de contre-indications à la chirurgie conventionnelle.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres endoprothèses aortiques thoraciques
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) de ZENITH ALPHA par rapport aux autres endoprothèses aortiques thoraciques.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Seuls les rapports d'étude de données non spécifiques concernant des endoprothèses précédentes dans la gamme sont disponibles : - Les résultats à 5 ans de l'étude STAR-Z TX2, - Les résultats intermédiaires de l'étude observationnelle, menée chez 110 patients chez lesquels ZENITH TX2 LOW PROFILE a été implanté
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'implantation des endoprothèses aortiques thoraciques ZENITH ALPHA doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) incluant : La réalisation de l'implantation dans des centres ayant l'expertise des deux traitements endovasculaires et chirurgicaux, et disposant d'un plateau technique adéquat. La mise en œuvre d'une réflexion multidisciplinaire, en particulier sur le risque de conversion chirurgicale et l'éventuel recours à une circulation extra-corporelle (CEC). La vérification de la présence d'un collet proximal d'au moins 2 cm de longueur, permettant de poser l'endoprothèse. La nécessité d'informer les patients des avantages et inconvénients des techniques de réparations disponibles, que sont la chirurgie ouverte et la mise en place d'une endoprothèse aortique thoracique. La surveillance annuelle par CT-scan, ou IRM + radiographie
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de cette endoprothèse à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation. L'objectif sera de documenter : – la mortalité à court terme (à 30 jours ou intra-hospitalière) – l'exclusion de l'anévrisme (absence d'endofuite), – les complications neurologiques (hémorragie, accident vasculaire cérébral, paraplégie, paraparésie) – les complications techniques (migration, fractures) le taux de conversion chirurgicale, – les complications à long terme (au-delà de 5 ans) : complications liées à l'endoprothèse, taux de réintervention et mortalité. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de la prise en charge de l'endoprothèse aortique thoracique concernée.
Population cible :	Environ 1 000 patients

Avis 1 définitif

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

CORPS PROXIMAL CYLINDRIQUE STANDARD	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, corps proximal cylindrique,	ZTA-P- 18-105 ZTA-P- 20-105 ZTA-P- 22-105 ZTA-P- 24-105 ZTA-P- 26-105 ZTA-P- 28-109 / ZTA-P- 28-155 / ZTA-P- 28-201 ZTA-P- 30-109 / ZTA-P- 30-155 / ZTA-P- 30-201 ZTA-P- 32-109 / ZTA-P- 32-155 / ZTA-P- 32-201 ZTA-P- 34-113 / ZTA-P- 34-161 / ZTA-P- 34-209 ZTA-P- 36-113 / ZTA-P- 36-161 / ZTA-P- 36-209 ZTA-P- 38-117 / ZTA-P- 38-167 / ZTA-P- 38-217 ZTA-P- 40-117 / ZTA-P- 40-167 / ZTA-P- 40-217 ZTA-P- 42-121 / ZTA-P- 42-173 / ZTA-P- 42-225 ZTA-P- 44-125 / ZTA-P- 44-179 / ZTA-P- 44-233 ZTA-P- 46-125 / ZTA-P- 46-179 / ZTA-P- 46-233
CORPS PROXIMAL DEGRESSIF STANDARD	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, corps proximal dégressif,	ZTA-PT- 32-28-178 / ZTA-PT- 32-28-201 ZTA-PT- 34-30-161 / ZTA-PT- 34-30-209 ZTA-PT- 36-32-161 / ZTA-PT- 36-32-209 ZTA-PT- 38-34-167 / ZTA-PT- 38-34-217 ZTA-PT- 40-36-167 / ZTA-PT- 40-36-217 ZTA-PT-42-38-173 / ZTA-PT- 42-38-225 ZTA-PT-44-40-179 / ZTA-PT- 44-40-233 ZTA-PT-46-42-179 / ZTA-PT-46-42-233
CORPS DISTAL STANDARD	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, corps distal	ZTA-D-28-160 ZTA-D-30-160 ZTA-D-32-160 ZTA-D-34-142 / ZTA-D-34-190 ZTA-D-36-142 / ZTA-D-36-190 ZTA-D-38-147 / ZTA-D-38-197 ZTA-D-40-147 / ZTA-D-40-197 ZTA-D-42-152 / ZTA-D-42-204 ZTA-D-44-157 / ZTA-D-44-211 ZTA-D-46-157 / ZTA-D-46-211
EXTENSION DISTALE STANDARD	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA,, extension distale,	ZTA-DE-18-104 ZTA-DE-20-104 ZTA-DE-22-104 ZTA-DE-24-104 ZTA-DE-26-104 ZTA-DE-28-108 ZTA-DE-30-108 ZTA-DE-32-108 ZTA-DE-34-112 ZTA-DE-36-112 ZTA-DE-38-91 ZTA-DE-40-91 ZTA-DE-42-94 ZTA-DE-44-97 ZTA-DE-46-97

CORPS PROXIMAL CYLINDRIQUE SUR MESURE	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, système modulaire, corps proximal cylindrique sur mesure.	CMD-ZTA-P-F-XXXX-XXXXXX
CORPS PROXIMAL DEGRESSIF SUR MESURE	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, système modulaire, corps proximal dégressif sur mesure	CMD-ZTA-PT-F-XXXX-XXXXXX
CORPS DISTAL CYLINDRIQUE SUR MESURE	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, système modulaire, corps distal cylindrique sur mesure	CMD-ZTA-D-F-XXXX-XXXXXX
EXTENSION DISTALE SUR MESURE	
Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA, système modulaire, extension distale sur mesure	CMD-ZTA-DE-F-XXXX-XXXXXX

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement endovasculaire des patients présentant des anévrismes ou des ulcères de l'aorte thoracique descendante dont la morphologie vasculaire est adapté au traitement endovasculaire.

Indications du marquage CE :

L'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA est indiquée pour le traitement endovasculaire des patients ayant des anévrismes/ulcères de l'aorte thoracique descendante dont l'anatomie vasculaire est compatible avec le traitement endovasculaire, notamment :

- une anatomie iliaque/fémorale adaptée à un accès vasculaire par les systèmes d'introduction
- des segments aortiques non-anévrismaux (sites de fixation) en position proximale et distale de l'anévrisme ou de l'ulcère :
 - d'une longueur d'au moins 20 mm, et
 - d'un diamètre, mesuré de paroi externe à paroi externe, non supérieur à 42 mm et non inférieur à 15 mm.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont les endoprothèses aortiques thoraciques

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

- Références sur mesure

Les références sur mesure de l'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA sont des dispositifs médicaux de classe III sur mesure tel que défini par la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux.

À ce titre, le marquage CE n'est pas requis pour les dispositifs médicaux sur mesure, ni sur les emballages de ces dispositifs, ni sur la notice.

- Références « standards »

Classe III, notification par le Loyd's Register Quality Assurance Limited (LRQA) (n°0088), Grande Bretagne.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA est une endoprothèse vasculaire cylindrique en 2 parties constituée d'un composant proximal et distal.

Les endoprothèses sont fabriquées dans un tissu polyester tissé cousu à des stents en nitinol auto-expansibles à l'aide de fil de suture en polyester tressé et en polypropylène monofilament. Les stents en nitinol sont disposés sur toute la longueur de l'endoprothèse. Des marqueurs radio-opaques sont placés à chaque extrémité des composants proximaux et distaux afin de faciliter la visualisation fluoroscopique.

- **Les composants proximaux** peuvent être de diamètre dégressif ou non (cylindrique) et peuvent être utilisés indépendamment ou en combinaison avec un composant de corps principal distal. Le composant proximal dispose d'un stent non couvert arrondi sur l'extrémité proximale et d'un stent d'étanchéité interne avec des barbes d'ancrage qui traverse le matériau de l'endoprothèse. Sur les dispositifs de 40 – 46 mm de diamètre, le stent d'étanchéité proximal (situé sur le corps proximal) reste comprimé pour assurer l'alignement avec la courbure interne de l'aorte.
- **Le composant distal** dispose d'un stent non couvert avec des barbes d'ancrage au niveau de l'extrémité distale. Le composant distal est destiné à être chevauché sur sa partie proximale.
- **Des extensions distales** sont disponibles. Tout comme le corps principal de l'endoprothèse, ces extensions sont de forme cylindrique, sont fabriquées avec le même tissu polyester tissé, les mêmes stents en nitinol auto-expansibles et le même fil de suture en polypropylène et polyesters. L'endoprothèse couverte à l'extrémité proximale de l'extension proximale contient des crochets placés à 2 mm d'espacement.

Cette endoprothèse est préchargée sur un système d'introduction de 16 Fr, 18 Fr ou 20 Fr.

Les endoprothèses ZENITH ALPHA sont une évolution de la gamme d'endoprothèses ZENITH TX2. Les principales différences entre ZENITH ALPHA et ZENITH TX2 portent sur :

- l'ajout de nouveaux diamètres (diamètre compris entre 18 et 46 mm) et de nouvelles longueurs du corps principal (longueur comprise entre 105 et 233 mm) ;
- La modification du stent auto-expansible, en nitinol pour les endoprothèses ZENITH ALPHA ;
- L'existence d'un stent non couvert sur la partie proximale du corps proximal des endoprothèses ZENITH ALPHA ;
- La modification du système d'introduction correspond principalement à l'ajout d'une poignée rotative et à la diminution de la taille du système d'introduction (16 , 18 et 20 Fr).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les endoprothèses aortiques thoraciques sont destinées à la réfection endovasculaire de l'aorte thoracique descendante.

L'implantation d'une endoprothèse aortique thoracique permet :

- d'isoler les anévrismes, et sites de rupture,
- de rétablir la circulation sanguine à travers le chenal de l'endoprothèse.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 14-02-2013), l'acte associé à la pose d'une endoprothèse aortique thoracique est référencé sous le chapitre 04.03 Actes thérapeutiques sur les artères ; 04.03.01 : Aorte thoracique ; 04.03.01.02: dilatation intraluminale et pose de prothèse de l'aorte thoracique.

DGLF003	Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, 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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

- **Les résultats de l'étude STARZ-TX2^{1, 2}** comparative, non randomisée, multicentrique (42 centres) incluant 160 patients traités par voie endovasculaire et 70 patients (19 de manière rétrospective et 51 de manière prospective) traités par chirurgie ouverte. L'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de ZENITH TX2 chez les patients ayant un ulcère (avec une profondeur ≥ 10 mm et de 20 mm de diamètre) ou un anévrisme de l'aorte thoracique descendante (diamètre ≥ 5 cm et une vitesse de croissance ≥ 5 mm/an).

Les données à 1 an ont été décrites dans l'avis de la CNEDiMTS relatif à ZENITH TX2³ du 22 février 2011. Les nouvelles données, décrites dans le rapport interne fournis dans ce dossier, détaillent le suivi à 5 ans.

Cent cinquante-cinq patients étaient suivis à 30 jours, 136 patients à 1 an, 117 patients à 2 ans et 73 à 5 ans. Le critère de jugement principal était le taux de survie à 30 jours.

Cette étude avait montré la non infériorité de ZENITH TX2 par rapport à la chirurgie ouverte sur les taux de survie⁴ (toutes causes de mortalité confondues) :

- À 30 jours les taux de survie étaient de : 98,1 % (groupe endovasculaire) vs 94,3 % (chirurgie ouverte)

¹ Matsumura JS, Cambria RP, Dake MD, Moore RD, Svensson LG, Snyder S; TX2 Clinical Trial Investigators. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the ZENITH TX2 endovascular graft: 1-year results. J Vasc Surg. 2008 Feb;47(2):247-257.

² Melissano G, Kahlberg A, Bertoglio L, Chiesa R. Endovascular exclusion of thoracic aortic aneurysms with the 1- and 2-component Zenith TX2 TAA endovascular grafts: analysis of 2-year data from the TX2 pivotal trial. J Endovasc Ther 2011 Jun;18(3):338-49

³ Avis de la Commission du 11 juin 2013 relatif l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH TX2. HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/zenith_tx2_zenith_pro-form_tx2_11_juin_2013_4380_avis_2013-06-26_14-37-31_563.pdf

⁴ Matsumura JS, Cambria RP, Dake MD, Moore RD, Svensson LG, Snyder S; TX2 Clinical Trial Investigators. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the ZENITH TX2 endovascular graft: 1-year results. J Vasc Surg. 2008 Feb;47(2):247-257.

- A 1 an les taux de survie étaient de : 91,6 %(groupe endovasculaire) vs 85,6 % (chirurgie ouverte)

Parmi les 73 patients chez lesquels ZENITH TX2 a été implantée depuis plus de 5 ans, les données sont fournies pour 68 patients.

Le taux de survie sans décès liés à l'anévrisme à 5 ans était de 88,7 % (n = 59 patients, nombre de patients censurés n = 86 patients) dans le groupe endovasculaire et 76,7 % (n = 14 patients, nombre de patients censurés n = 86 patients) dans le groupe chirurgie ouverte. Aucun décès n'était associé à une défaillance de l'endoprothèse.

A 5 ans le taux de survie global était de 62,9 % (n= 62 ; nombre de patients censurés n = 47 patients) dans le groupe endovasculaire et de 62,8 % (n = 17 ; nombre de patients censurés n = 39 patients) dans le groupe chirurgie.

Les taux d'endofuite au cours du suivi sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre d'endofuite (étude STAR-Z TX2)

Type d'endofuite N (%)	Avant sortie de l'hôpital	A 30 jours	A 6 mois	A 12 mois	60 mois
Tout type	19/135 (14,1)	6/126 (4,8)	3/114 (2,6)	4/105 (3,8)	3/53 (5,7)
Multiple	0/135 (0)	0/126 (0)	0/114 (0)	0/103 (0)	0/53 (0)
Proximale type I	0/135 (0)	0 (0/126)	0 (0/114)	0/105 (0/105)	2/53 (3,8)
Distale type I	1/135 (0,7)	1/126 (0,8)	1/114 (0,9)	0/105 (0)	1/53 (1,9)
Type II a	2/135 (1,5)	1/126 (0,8)	0/114	0/103 (0)	0/53 (0)
Type II b	10/135 (7,4)	4/126 (3,2)	3/114 (2,6)	2/105 (1,9)	0/53 (0)
Type III	2/135 (1,5)	1/126 (0,8)	0 (0/114)	1/103 (1,0)	0/53 (0)
Type IV	2/135 (1,5)	0/126 (0)	0/114 (0)	0/103 (0)	0/53 (0)
Non connu	2/135 (1,5)	0/126 (0)	0/114 (0)	1/103 (1,0)	0/53 (0)

Au total, une augmentation de la taille de l'anévrisme a été rapportée chez 14 patients :

- o 5 patients avaient une endofuite associée, 2 ont nécessité une réintervention,
- o 3 patients ont nécessité une réintervention sans endofuite associée
- o 5 patients ont une diminution ou une stabilisation de la taille de l'anévrisme
- o 1 patient sans endofuite, ni réintervention.

- Rupture

Aucune rupture n'a été rapportée.

- Intégrité du dispositif

Une fracture de stent chez 1 patient a été rapportée à 24 mois, 36 mois, 48 mois et 60 mois.

La séparation d'une « griffe » a été mise en évidence chez 1 patient à 12 mois, chez 4 patients à 24 mois, chez 5 à 48 mois et chez 4 à 60 mois. A 60 mois cet évènement n'était pas associé à une endofuite, une migration, une augmentation de taille et n'a pas nécessité de réintervention.

Une séparation des 2 composants de l'endoprothèse a été rapportée chez 1 patient à 36 mois.

- Migration

Une migration (mouvement d'un composant > 10 mm) a été rapportée chez 12 patients, une seule a eu des conséquences cliniques et a nécessité une réintervention. Une nouvelle migration a été mise en évidence à 5 ans.

- Réintervention

11 (6,9 %) patients dans le groupe endovasculaire et 6 (8,6 %) patients dans le groupe chirurgie ont nécessité au moins une réintervention consécutive à la mise en place de l'endoprothèse.

► Conversion

Aucune conversion chirurgicale n'a été rapportée.

Les limites de cette étude comparative tiennent notamment au nombre de perdus de vue à 5 ans. De plus, 51/70 (73 %) des patients étaient inclus dans le groupe chirurgie de manière rétrospective.

- **Les résultats intermédiaires de l'étude prospective**, non randomisée, multicentrique menée avec ZENITH TX2 LOW PROFILE (ZENITH ALPHA est une évolution de ZENITH TX2 LOW PROFILE pour laquelle le système d'introduction a été modifié). Cette étude prospective, non randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH TX2 LOW PROFILE dans le traitement des anévrismes de l'aorte thoracique. La durée de suivi prévue est de 5 ans.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Anévrisme de l'aorte thoracique descendante ayant un diamètre $\geq 5,0$ cm ;
- Anévrisme de l'aorte thoracique descendante une augmentation $\geq 0,5$ cm dans les 12 mois précédents
- Ulcère ≥ 10 mm de profondeur et 20 mm de diamètre

Le critère de jugement principal était l'absence d'événements indésirables majeurs (rupture, conversion, endofuite de type I et III non opérables à 30 jours).

Le rapport clinique annuel, au 27 mai 2014, incluant 110 patients chez lesquels l'endoprothèse ZENITH TX2 LOW PROFILE a été implantée, était fourni par le laboratoire. 110 patients étaient suivis à 30 jours, 99 patients étaient suivis à 1 an (les données clinique étaient disponibles pour 91 patients, les données radiographiques pour 89 patients), 8 patients à 3 ans.

Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	N (%) (n = 110)
Age moyen ans	72,2 $\pm$ 9,8
Sexe (H/F)	64/46
Comorbidités	
Cardiovasculaires	
Infarctus du myocarde	14/110 (12,7 %)
Hypertension artérielle	97/110 (88,2 %)
Antécédents d'arythmie	27/110 (24,5 %)
Insuffisance cardiaque congestive	11/110 (10 %)
Anévrisme (autre que celui traité)	49/110 (44,5%)
Dissection	10/109 (9,1 %)
Pathologie pulmonaire chronique obstructive	28/110 (25,5 %)
Insuffisance rénale chronique	11/110 (10,0 %)
Hypercholestérolémie	81/110 (73,6 %)
Fumeur ou antécédent	79/109 (71,8 %)
Accident vasculaire cérébral	13/110 (11,8 %)

► Mortalité

Le taux de mortalité toute cause est de 10 % (10/110).

Onze patients sont décédés, un décès survenu à 253 jours était considéré comme lié à l'anévrisme.

► Complications

- o Aucune rupture n'a été rapportée
- o 1 conversion
- o Endofuites :
 - À 30 jours : 9 patients ont eu des endofuites dont 2 de type I et 1 de type III (résolue à 1 an et ne nécessitant pas de réintervention)

- À 6 mois : 10 patients ont eu des endofuites dont 3 de type I (1 patients a nécessité une réintervention) et 1 de type III (résolue à 1 an et ne nécessitant pas de réintervention)
 - A 1 an : 7 patients ont eu des endofuites dont 2 nouvelles endofuites de type I (dont 1 nouveau patient nécessitant une réintervention) et 1 nouvelle de type III (résolue à 1 an et ne nécessitant pas de réintervention)
 - A 2 ans : une nouvelle endofuite de type I a été détectée.
 - o Intégrité du dispositif
 - Une fracture d'un stent a été mise en évidence chez 1 patient
 - Évolution de la taille de l'anévrisme
- Une augmentation de la taille de l'anévrisme de plus de 5 mm a été mise en évidence chez:
- o 3 patients à 6 mois
 - o 5 patients à 1 an (3 nouveaux patients)
 - o 3 patients à 2 ans (1 nouveau patient)
 - o 1 patient à 3 ans

Un rapport interne chez 35 patients est disponible dans le dossier. Ces patients étant inclus dans l'étude décrite ci-dessus, les résultats ne sont pas décrits.

Les résultats décrits sont des résultats intermédiaires, les limites de l'étude tiennent notamment à l'absence de groupe contrôle.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à ZENITH ALPHA n'est disponible.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les principaux événements indésirables décrits dans le rapport intermédiaire chez les patients chez lesquels ZENITH TX2 LOW PROFILE a été implanté, sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nombre de patients ayant un évènement indésirable

	0 – 30 jours	31 – 365 jours	366 – 730 jours	731 – 1095 jours
Site d'accès / incision*	6	3	0	0
Rénal / urologique**	3	7	2	2
Vasculaire***	5	7	2	0
Cérébrovasculaire./ neurologique α	3	3	0	0
Cardiovasculaire	5	2	0	0
Gastrointestinale β	2	6	3	0
Pulmonaire	4	2	2	1
Autre	34	41	16	3

*Hernie, sérome, hématome

** Insuffisance rénale ; infection et augmentation de la créatininémie > 30 % par rapport à l'inclusion et > 2 mg/dl

*** Anévrisme (n = 10), fistule aortoœsophagienne (n = 1), lésions vasculaires (n = 6), coagulopathie (n = 1), dissection (n = 1), embolie (n = 2), thrombose (n = 1)

α paraparésie (n = 1), AVC (n = 5)

β ischémie intestinale (n = 2), infection (n = 4), ischémie mésentérique (n = 1), hémorragie (n = 4)

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données permettant de documenter pour la gamme des endoprothèses ZENITH thoracique dans la pratique française :

- la mortalité à court terme (à 30 jours ou intra-hospitalière)
- l'exclusion de l'anévrisme (absence d'endofuite),
- les complications neurologiques (hémorragie, accident vasculaire cérébral, paraplégie, paraparésie)
- les complications techniques (migration, fractures) le taux de conversion chirurgicale,
- les complications à long terme (au-delà de 5 ans) : complications liées à l'endoprothèse, taux de réintervention et mortalité.

Au total, aucune donnée spécifique à ZENITH ALPHA n'a été fournie. Les données disponibles concernant ZENITH TX2 et ZENITH TX2 LOW PROFILE (dont ZENITH ALPHA est une évolution). La Commission ayant recommandé la prise en charge de ZENITH TX2 et ZENITH TX2 LOW PROFILE dans les indications revendiquées, elle accepte l'extrapolation des données portant sur ces dispositifs au profit de ZENITH ALPHA.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements conventionnels sont le traitement médical d'une part, et le traitement chirurgical d'autre part. Le premier repose essentiellement sur le contrôle de l'hypertension artérielle. Le traitement chirurgical nécessite une intervention lourde avec mise en place d'une circulation extracorporelle. Seuls les patients ayant un risque opératoire acceptable, peuvent en bénéficier.

La stratégie thérapeutique varie suivant la pathologie concernée.

Anévrismes de l'aorte thoracique :

Le traitement de référence est la chirurgie ouverte de mise à plat-greffe avec implantation d'une prothèse sous une circulation extra-corporelle.

Les rapports de morbidité et de mortalité chirurgicale distinguent le traitement électif de celui qui se fait dans l'urgence, avec une attention particulière sur le risque d'ischémie médullaire, aboutissant à la paraparésie ou à la paraplégie. Les taux de mortalité opératoire des anévrismes de l'aorte descendante en chirurgie élective varient entre 6 % et 15 %⁵, et sont considérablement plus élevés en chirurgie d'urgence. Le risque de paraparésie ou de paraplégie est estimé entre 3 % et 15 %.

Les complications majeures sont les suivantes³ (environ 5 % chacune) :

- Hémorragie avec nécessité de reprise chirurgicale,
- Insuffisance respiratoire avec assistance respiratoire prolongée,
- Insuffisance rénale aiguë,
- Infections,
- Atteintes neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral et coma)
- Atteintes neurologiques périphériques (déficits sensori-moteurs, paraparésie, paraplégie).

Les contre-indications à la chirurgie sont les patients âgés de plus de 80 ans, l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance rénale, les coronaropathies et les maladies généralisées (néoplasie etc.).

Le traitement endovasculaire des pathologies de l'aorte thoracique descendante est une alternative au traitement chirurgical.

ZENITH ALPHA a un intérêt, de par son effet thérapeutique, dans le traitement des principales pathologies (anévrismes et ulcères) de l'aorte thoracique descendante.

⁵ « Évaluation des endoprothèses dans le traitement des anévrismes et des dissections de l'aorte thoracique », HAS 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/endoprotheses__rapport.pdf

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission considère que les données cliniques de ZENITH TX2 et ZENITH ALPHA TX2 sont extrapolables à ZENITH ALPHA dans le traitement des pathologies de l'aorte thoracique descendante :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre
- Ulcères pénétrants en cas de complications

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les anévrismes et les dissections sont les deux principales pathologies qui peuvent affecter l'aorte thoracique (AT). Ces 2 processus dégénératifs ont des étiologies multiples dont l'issue sans traitement est très souvent fatale.

L'anévrisme est une dilatation permanente de l'aorte. L'évolution naturelle est caractérisée par une augmentation de calibre et l'évolution vers la rupture est inéluctable.

Les ulcères sont des lésions athéromateuses rares dont le risque est l'évolution vers la rupture, la dissection ou l'anévrisme.

Les principales pathologies de l'aorte thoracique descendante sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence annuelle des anévrismes de l'aorte thoracique est estimée à 6 cas pour 100 000 personnes et un risque de rupture allant de 50 % à 75 %. L'anévrisme concerne l'aorte descendante dans environ 38 % des cas et environ 25 % sont associés à un anévrisme de l'aorte abdominale⁵.

04.2.3. IMPACT

Le traitement endovasculaire de la pathologie de l'aorte thoracique, incluant les anévrismes, dissections et ruptures de l'isthme semble apporter un bénéfice important en terme de mortalité opératoire et de morbidité sévère (paraplégie : taux moyen de 2,1 % avec les endoprothèses aortiques thoraciques versus 5 % avec la chirurgie).

Chez les patients ayant une contre-indication à la chirurgie, les endoprothèses aortiques thoraciques représentent la seule alternative de traitement.

ZENITH ALPHA répond à un besoin déjà couvert. Quatre gammes d'endoprothèses aortiques thoraciques sont inscrites sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies de l'aorte thoracique descendante.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des dispositifs médicaux et des produits de Santé estime que le service attendu de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA 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 pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre
- Ulcères pénétrants en cas de complications

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) incluant :

- La réalisation de l'implantation dans des centres ayant l'expertise des deux traitements endovasculaires et chirurgicaux, et disposant d'un plateau technique adéquat.
- La mise en œuvre d'une réflexion multidisciplinaire, en particulier sur le risque de conversion chirurgicale et l'éventuel recours à une circulation extra-corporelle (CEC).
- La vérification de la présence d'un collet proximal d'au moins 2 cm de longueur, permettant de poser l'endoprothèse.
- La nécessité d'informer les patients des avantages et inconvénients des techniques de réparations disponibles, que sont la chirurgie ouverte et la mise en place d'une endoprothèse aortique thoracique.
- La surveillance annuelle par CT-scan, ou IRM + radiographie.

Un suivi des patients dans le cadre d'un registre prospectif rassemblant l'ensemble des implantations d'endoprothèse aortique thoracique et le suivi des patients est demandé par la commission.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR(S) RETENU(S)

Autres endoprothèses aortiques thoracique inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer les différentes endoprothèses aortiques thoraciques à l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA.

La Commission d'Évaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA par rapport aux autres endoprothèses aortiques thoraciques inscrites sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de cette endoprothèse à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation.

L'objectif sera de documenter :

- la mortalité à court terme (à 30 jours ou intra-hospitalière)
- l'exclusion de l'anévrisme (absence d'endofuite),
- les complications neurologiques (hémorragie, accident vasculaire cérébral, paraplégie, paraparésie)

- les complications techniques (migration, fractures) le taux de conversion chirurgicale,
- les complications à long terme (au-delà de 5 ans) : complications liées à l'endoprothèse, taux de réintervention et mortalité.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de la prise en charge de l'endoprothèse aortique thoracique concernée.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Dans la répartition des diagnostics, l'ensemble des bases publique et privé du PMSI indique pour l'année 2013 :

- 2 795 dissections de l'aorte
- 2 901 anévrismes aortiques thoraciques sans mention de rupture
- 262 anévrismes aortiques thoraciques rompus
- 436 anévrismes aortiques thoraco-abdominaux sans mention de rupture
- 107 anévrismes aortiques thoraco-abdominaux rompus

Au vu des données épidémiologiques citées précédemment, on peut estimer à environ 1 400 le nombre d'anévrismes de l'aorte thoracique descendante par an en France. Les experts estiment à environ 1 000 le nombre d'anévrismes de l'aorte thoracique opérés par an.

Au total, on peut estimer à 1 000 le nombre de patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique opérés. Le pourcentage de ces patients pouvant relever d'un traitement endovasculaire n'est pas connu.

Le nombre de patients traités par voie endovasculaire et ayant une pathologie de l'aorte descendante autre que l'anévrisme et la dissection étant faible et difficile à estimer il n'est pas pris en compte dans le calcul de la population cible.

Selon l'analyse des données du PMSI par acte classant, le nombre de séjours pour pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée entre 2009 et 2013 est décrit dans le tableau ci-dessous (acte DGLF003/0).

DGLF003	2009	2010	2011	2012	2013
Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée					
Nombre de séjours	595	678	736	747	861

La Commission évalue le nombre de patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique opéré à 1 000.