

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
23 septembre 2014

CONCLUSIONS

RELAY PLUS, endoprothèse aortique thoracique

Demandeur : ABS – Bolton Medical (France)

Fabricant : Bolton Medical (Espagne)

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

Indications retenues :	Les pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes sont retenues : - Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre, - Dissections aiguës lorsqu'il existe une indication opératoire, - Ulcères pénétrants en cas de complications, - Ruptures traumatiques de l'isthme dans un contexte de polytraumatisme.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique des endoprothèses aortiques thoraciques, – l'intérêt de santé publique rendu 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.
Comparateurs retenus :	Autres endoprothèses aortiques thoraciques
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	RELAY PLUS est une extension de la gamme d'endoprothèses aortiques thoraciques RELAY (modifications de structure et du système d'introduction) <u>Données fournies lors de la demande d'inscription</u> Aucune donnée spécifique à RELAY PLUS n'avait été fournie. Les données disponibles concernaient l'endoprothèse RELAY : – 1 étude prospective multicentrique comparative et non randomisée, – 1 étude prospective multicentrique non comparative, – 1 étude prospective multicentrique observationnelle européenne (cohorte RESTORE) post-commercialisation. La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la présentation 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. <u>Nouvelles données disponibles</u> – Données spécifiques à la gamme des endoprothèses aortiques thoraciques RELAY : • Le rapport d'analyse à 1 an de l'étude américaine IP-0004-06 observationnelle, prospective, multicentrique (IDE G040175) sur 120 patients. • L'étude européenne RESTORE prospective multicentrique observationnelle avec 304 patients inclus, publiée en 2011 par Rimbau <i>et al.</i> – Etude post-inscription Aucun résultat de l'étude post-inscription demandée n'est disponible.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR : 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 RELAY PLUS 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) et 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. Aucun résultat de l'étude post-inscription demandée n'est disponible. La Commission souhaite disposer du rapport final de l'étude post-inscription lors de la prochaine demande de renouvellement d'inscription.
Population cible :	Environ 1 600 patients

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les endoprothèses RELAY PLUS sont disponibles sous forme droite ou conique.

		Longueur (mm)				
		100	150	200	250	
		Forme droite				
Diamètre proximal (mm)	22	28-M3 22 090 22 22 90S	28-M3 22 150 22 22 90S	28-M3 22 190 22 22 90S	28-M3 22 250 22 23 90S	22
	24	28-M3 24 090 24 22 90S	28-M3 24 150 24 22 90S	28-M3 24 190 24 22 90S	28-M3 24 250 24 23 90S	24
	26	28-M3 26 095 26 22 90S	28-M3 26 155 26 22 90S	28-M3 26 195 26 22 90S	28-M3 26 250 26 23 90S	26
	28	28-M3 28 095 28 22 90S	28-M3 28 155 28 22 90S	28-M3 28 195 28 22 90S	28-M3 28 250 28 23 90S	28
	30	28-M3 30 095 30 22 90S	28-M3 30 155 30 22 90S	28-M3 30 200 30 23 90S	28-M3 30 250 30 23 90S	30
	32	28-M3 32 095 32 22 90S	28-M3 32 155 32 22 90S	28-M3 32 200 32 23 90S	28-M3 32 250 32 24 90S	32
	34	28-M3 34 100 34 23 90S	28-M3 34 145 34 23 90S	28-M3 34 200 34 24 90S	28-M3 34 250 34 24 90S	34
	36	28-M3 36 100 36 23 90S	28-M3 36 145 36 24 90S	28-M3 36 190 36 24 90S	28-M3 36 250 36 24 90S	36
	38	28-M3 38 100 38 24 90S	28-M3 38 145 38 24 90S	28-M3 38 190 38 25 90S	28-M3 38 250 38 25 90S	38
	40	28-M3 40 105 40 24 90S	28-M3 40 145 40 25 90S	28-M3 40 195 40 25 90S	28-M3 40 250 40 25 90S	40
	42	28-M3 42 105 42 25 90S	28-M3 42 150 42 25 90S	28-M3 42 195 42 25 90S	28-M3 42 250 42 25 90S	42
	44	28-M3 44 105 44 25 90S	28-M3 44 155 44 25 90S	28-M3 44 200 44 25 90S	28-M3 44 250 44 26 90S	44
	46	28-M3 46 105 46 26 90S	28-M3 46 155 46 26 90S	28-M3 46 200 46 26 90S	28-M3 46 250 46 26 90S	46
		Forme conique				
	28		28-M3 28 155 24 22 90S	28-M3 28 195 24 22 90S	28-M3 28 250 24 23 90S	28
	30		28-M3 30 155 26 22 90S	28-M3 30 200 26 23 90S	28-M3 30 250 26 23 90S	30
	32		28-M3 32 155 28 22 90S	28-M3 32 200 28 23 90S	28-M3 32 250 28 24 90S	32
	34		28-M3 34 145 30 23 90S	28-M3 34 200 30 24 90S	28-M3 34 250 30 24 90S	34
	36		28-M3 36 145 32 24 90S	28-M3 36 190 32 24 90S	28-M3 36 250 32 24 90S	36
	38		28-M3 38 145 34 24 90S	28-M3 38 190 34 25 90S	28-M3 38 250 34 25 90S	38
	40		28-M3 40 145 36 25 90S	28-M3 40 195 36 25 90S	28-M3 40 250 36 25 90S	40
	42		28-M3 42 150 38 25 90S	28-M3 42 195 38 25 90S	28-M3 42 250 38 25 90S	42
	44		28-M3 44 155 40 25 90S	28-M3 44 200 40 25 90S	28-M3 44 250 40 26 90S	44
	46		28-M3 46 155 42 26 90S	28-M3 46 200 42 26 90S	28-M3 46 250 42 26 90S	46

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes :

- Anévrisme de plus de 6 cm de diamètre ;
- Dissection aiguës lorsqu'il existe une indication opératoire ;
- Ulcères pénétrants en cas de complications ;
- Ruptures traumatiques de l'isthme dans un contexte polytraumatisme.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les autres endoprothèses aortiques thoraciques disponibles.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse aortique thoracique RELAY PLUS a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2011. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 29/11/2011 (Journal officiel du 02/12/2011).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par SGS United Kingdom Ltd (n°0120), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse aortique thoracique RELAY PLUS est une endoprothèse auto-expansible constituée d'une série de ressorts en nitinol, empilés en configuration tubulaire, suturés sur une toile en polyester. Elle comprend des marqueurs radio-opaques à chaque extrémité et des crochets le long de l'endoprothèse. Un fil métallique incurvé en nitinol fournit un support longitudinal.

Une seule configuration est disponible pour l'extrémité proximale : la configuration a extrémité proximale SAFEX consistant en des fils de nitinol sinusoïdaux et non couverts, ayant des hauteurs variables et dépassant de l'extrémité en toile de l'endoprothèse sur toute la circonférence.

Une configuration distale est également disponible : la configuration DROITE consistant en une toile recouvrant uniformément les ressorts en nitinol sur toute la circonférence.

Le dispositif est monté dans une gaine d'introduction (PLUS).

Les prothèses RELAY PLUS peuvent être fabriquées sur mesure.

Les endoprothèses RELAY PLUS sont une évolution de la gamme des endoprothèses RELAY. Elles sont le résultat de modifications du système de pose.

La différence du système d'introduction des références RELAY PLUS correspond au remplacement du système TRANSPORT par le système PLUS (revêtement hydrophile sur la pointe et la gaine externe, gaine extérieure plus longue, cathéter interne en nitinol, doublure interne renforcée, radio-opacité améliorée, corps plus long et poignée colorée).

Les endoprothèses RELAY, RELAY PLUS et RELAY NBS PLUS sont techniquement équivalentes.

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, faux chenaux et sites de rupture,
- de rétablir la circulation sanguine à travers le chenal de l'endoprothèse.

¹ Arrêté du 29/11/2011 relatif à l'inscription des endoprothèses aortiques thoraciques RELAY PLUS et RELAY NBS PLUS de la société ABS-Bolton Medical au chapitre 1^{er} du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/12/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/09/2014]

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 36, 01/07/2014), l'acte associé à la pose d'une endoprothèse aortique thoracique est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les artères ».

DGLF003	Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée
---------	--

04 SERVICE RENDU

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis de 2011², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres endoprothèses aortiques thoraciques de la gamme RELAY, sur la base des données disponibles concernant RELAY (version antérieure à RELAY PLUS). Elles regroupaient les rapports intermédiaires de 3 études :

- 1 étude prospective multicentrique comparative et non randomisée,
- 1 étude prospective multicentrique non comparative,
- 1 étude prospective multicentrique observationnelle européenne (cohorte RESTORE) post-commercialisation.

Aucune donnée spécifique à RELAY PLUS n'avait été fournie.

Néanmoins, la Commission avait considéré que les modifications apportées à RELAY PLUS par rapport à RELAY n'étaient pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de RELAY PLUS. La Commission n'avait pas remis en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription de RELAY en faveur de RELAY PLUS.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la présentation 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.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les 2 éléments suivants, spécifiques à la gamme des endoprothèses aortiques thoraciques RELAY, ont été fournis :

- Le rapport d'analyse à 1 an de l'étude américaine IP-0004-06 observationnelle, prospective, multicentrique (IDE G040175) sur 120 patients.
- L'étude européenne RESTORE prospective multicentrique observationnelle avec 304 patients inclus, publiée en 2011 par Rimbaut *et al.*
- L'avancement de l'étude post-inscription.

² Avis de la Commission du 31/05/2011 relatif à RELAY PLUS, Endoprothèse aortique thoracique. HAS ; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

L'étude IP-0004-06 (IDE G040175 pour agrément FDA) observationnelle, prospective, multicentrique réalisée chez 120 patients, dans 29 centres d'investigations américain avait pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse aortique thoracique RELAY (RELAY et RELAY PLUS) chez des patients ayant un anévrisme aortique ou un ulcère pénétrant de l'aorte. Une comparaison historique à un groupe de 60 patients traités par chirurgie ouverte et ayant les mêmes pathologies était prévue au protocole.

Il a été défini un critère de jugement principal relatif à l'efficacité et un critère de jugement principal relatif à la sécurité :

- Le **critère de jugement principal concernant l'efficacité** était le taux d'événements indésirables (EI) liés au dispositif, notamment les endofuites (type I, III et IV), les migrations d'endoprothèses, les occlusions, les ruptures d'anévrisme, les échecs de déploiement et le recours à la chirurgie pendant 1 an.
Le protocole prévoyait la comparaison du taux d'EI liés au dispositif du groupe traité à un taux de référence fixé à 80 %.
- Le **critère de jugement principal relatif à la sécurité** était un critère composite de mortalité/morbidité (événements indésirables majeurs : accident vasculaire cérébral, paraplégie, infarctus du myocarde, hémorragie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, complications de cicatrisation des plaies, anévrisme mortel) évalué à 1 an.
Le protocole prévoyait la comparaison du taux de mortalité/morbidité du groupe traité avec l'endoprothèse au taux mortalité/morbidité du groupe contrôle.

Différents critères secondaires de sécurité et d'efficacité étaient prévus au protocole, notamment le taux d'EI liés au dispositif à 1 et 6 mois, l'intégrité du dispositif, les complications et la mortalité.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de $72,8 \pm 11,02$ [28-91] et 62/120 (51,7 %) étaient des hommes.

La majorité des patients a été traité avec 1 (48,3 %) ou 2 (38,8 %) endoprothèses au cours de la procédure initiale. Trois patients ont nécessité une intervention secondaire, essentiellement suite à des endofuites. La procédure a duré en moyenne $2,39 \pm 1,2$ heures [0,1-6,2] et la durée d'hospitalisation a été de $5,47 \pm 4,2$ jours en moyenne [1-30].

A 12 mois, les données de suivi sont disponibles pour 97 patients (24 décès, 9 sorties volontaire d'étude, 1 perdu de vue et 3 patients sans raison mentionnée).

L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité rend compte d'un taux d'absence d'EI lié au dispositif de 116/120 (97 %) (borne inférieure IC_{95 %} : 93 %).

Le détail des événements majeurs liés au dispositif est repris dans le tableau 1

Tableau 1 : Détail des principaux événements majeurs liés au dispositif

	<15 jours	<30 jours	A 30 jours	A 6 mois	A 1 an
Tout type d'EI lié au dispositif	0/107	1/107	2/107	2/95	2/87
Tout type d'endofuite	0	1	1	0	1
– Type I	0	1	1	0	1
– Type III	0	0	0	0	0
– Type IV	0	0	0	0	0
Migration	0	0	1	2	2
Occlusion	0	0	0	0	0

Le détail des événements majeurs dont la mortalité toute cause est repris dans le tableau 2

Tableau 2 : Détail des principaux événements majeurs

	<15 jours	A 30 jours	A 6 mois	A 1 an	Global	
	Groupe Relay				Groupe Relay	Groupe historique
Mortalité toute cause	3 (2,5 %)	7 (6,1 %)	7 (6,5 %)	6 (6,2 %)	24 (20 %)	18 (30 %)
Evénements indésirables majeurs						
– Accident vasculaire cérébral	6 (5,0 %)	3 (2,6 %)	2 (1,9 %)	0	13 (10,8 %)	4 (6,7 %)
– Paralyse/paraplégie	2 (1,7 %)	0	1 (0,9 %)	0	3 (2,5 %)	2 (3,3 %)
– Infarctus du myocarde	2 (1,7 %)	0	0	0	2 (1,7 %)	1 (1,7 %)
– Hémorragies procédurales	8 (6,7 %)	0	0	0	8 (6,7 %)	17 (28,8 %)
– Mortalité liée à l'anévrisme	3 (2,5 %)	5 (4,4 %)	0	0	8 (6,7 %)	6 (10 %)
– Insuffisance respiratoire	5 (4,2 %)	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	0	8 (6,7 %)	11 (18,3 %)

L'analyse du critère de jugement principal de sécurité est décrite dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Critères de jugement principal de sécurité

	RELAY (n=120)	Groupe Historique chirurgie (n=60)	p
Evénements majeurs indésirables	32 (26,7 %)	30 (50 %)	
Censures (sujets sans événements à 1 an de suivi censurés)	88 (73,3 %)	30 (50 %)	
Estimation Kaplan-Meier	0,27 (0,19-0,38)	0,51 (0,35-0,67)	<0,001

Les résultats relatifs aux endofuites³ rapportées au cours de l'étude sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Endofuites

Endofuites*	à 1 mois	à 6 mois	à 12 mois
Type I	1/107 (0,9 %)	1/97 (1,0 %)	2/90 (2,2 %)
Type II	2/107 (1,9 %)	5/97 (5,2 %)	6/90 (6,7 %)
Type III	1/107 (0,9 %)	1/97 (1,0 %)	1/90 (1,1 %)
Type IV	0/107	0/97	0/90
Indéterminée	1/107 (0,9 %)	0/97	1/90 (1,1 %)

* un patient peut rapporter plusieurs endofuites de même type

Cette étude apporte des informations descriptives sur la survie à 1 an et les événements indésirables recensés d'une cohorte de patients américains. Elle comporte toutefois des limites notamment en raison de l'absence de données comparatives robustes, la comparaison effectuée faisant appel à un groupe historique, mais également du taux de référence fixé arbitrairement pour le critère de jugement principal d'efficacité.

³ Classification des types d'endofuites (J Vasc Surg 2002; 35:1032)

Type d'endofuite	Définition
I	Fuites proximales ou distales
II	Reflux des artères collatérales de l'aorte
III	Défaut structural de l'endoprothèse
IV	Porosité de l'endoprothèse

L'étude européenne RESTORE publiée par Riambau et al.⁴ prospective multicentrique observationnelle réalisée chez 304 patients implantés avec une endoprothèse de la gamme RELAY (RELAY et RELAY NBS) avait pour objectif d'évaluer la sécurité à long terme (2 ans) des endoprothèses aortiques RELAY et RELAY NBS.

Le critère de jugement principal était défini par le taux de survie à 2 ans.

Sur la période d'avril 2005 à janvier 2009, 304 patients âgés en moyenne de 64,3 [18-88] ans et principalement des hommes (245/304) ont été inclus. La principale cause d'intervention a été un anévrisme thoracique aortique (52,9 %). Les dissections aortiques et les lésions traumatiques ont concerné respectivement 29,9 % et 13,2 % des patients.

Le taux de succès de la technique a été de 97,7 %.

Des endofuites sont rapportées chez 4,6 % des patients : 10 endofuites de type Ia, 1 endofuite de type Ib, 2 endofuites de type II et 1 patients avec une endofuite de type Ib associée à une endofuite de type II.

Les données de suivi sont disponibles pour 196 patients à 1 mois, 114 à 12 mois, et 50 à 2 ans. La durée moyenne de suivi a été de 334 jours.

A 30 jours, 19 décès ont été rapportés. Les causes de décès les plus fréquentes ont été une défaillance multiviscérale (21,6 %), un arrêt cardiaque (18,8 %) et une occlusion de la branche aortique (13,5 %). Au total, 6 décès sur les 19 à 30 jours ont été classés comme liés au dispositif ou à la procédure.

Le taux de survie à 2 ans a été de 78,5 % et l'absence de mortalité liée à la procédure et au dispositif à 2 ans de suivi a été de 95,9 %.

Cette étude apporte des informations descriptives sur la survie à 30 jours et les événements indésirables recensés d'une cohorte de patients européens. Elle comporte des limites notamment en raison du nombre très important de données manquantes.

L'avancement de l'étude-post-inscription demandée par la Commission est mentionné dans le dossier.

Le protocole prévoit l'inclusion de 160 patients en France afin d'évaluer l'intérêt de la technique en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation de l'endoprothèse Relay PLUS et Relay NBS PLUS à long terme, soit à 5 ans, sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation.

L'étude est en cours de recrutement, les premières inclusions sont prévues avant la fin de l'année 2014.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

L'étude IP-0004-06 (IDE G040175 pour agrément FDA) fournie rend compte d'un nombre total de 204 événements indésirables graves à 1 an. Les principaux sont détaillés dans le tableau 5.

⁴ Riambau V, Zipfel B, Coppi G, Czerny M, Tealdi DG, Ferro C, Chiesa R, Sassi C, Rousseau H, Berti S; RELAY Endovascular Registry for Thoracic Disease RESTORE Investigators. Final operative and midterm results of the European experience in the RELAY Endovascular Registry for Thoracic Disease (RESTORE) study. J Vasc Surg. 2011;53:565-73

Tableau 5 : Principaux événements indésirables graves

Événements indésirables graves	0 à 30 jours	> 30 jours	Global
Événements hémorragiques	9/120 (7,5 %)	3/110 (2,7 %)	12/120 (10,0 %)
Complications cardiaques	12/120 (10 %)	14/110 (12,7 %)	24/120 (20 %)
Endofuites	1/120 (0.8 %)	4/110 (3.6 %)	5/120 (4.2 %)
Complications hématologiques	4/120 (3.3 %)	3/110 (2.7 %)	7/120 (4.2 %)
Complications neurologiques	12/120 (10 %)	16/110 (14.5 %)	27/120 (22.5 %)
Complications pulmonaires	15/120 (12.5 %)	7/110 (6.4 %)	21/120 (17.5 %)
Complications rénales/génito-urinaires	5/120 (4.2 %)	9/110 (8.2 %)	14/120 (11.7 %)
Complications vasculaires	1/120 (0.8 %)	10/110 (9.1 %)	11/120 (9.2 %)
Complications gastro-intestinales	2/120 (0.7 %)	5/110 (4.5 %)	7/120 (5.8 %)
Infection de l'endoprothèse	0/120	1/110 (0.9 %)	1/120 (0.8 %)
Néoplasme	2/120	3/110	5/120 (4,2 %)

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur indiquent 1 cas de matériovigilance relatif à la gamme d'endoprothèses aortiques thoraciques RELAY. Il concerne une migration proximale liée à un dimensionnement inférieur à la taille native de l'aorte.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La CNEDiMTS constate l'absence des données relatives à l'étude post-inscription demandée devant permettre de documenter dans la pratique française et pour la gamme des endoprothèses aortiques thoracique RELAY PLUS :

- 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) et 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, par rapport à la précédente évaluation, les données de 2 études observationnelles avec un suivi à 1 an et de matériovigilance ont été fournies.

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables des endoprothèses aortiques thoraciques RELAY PLUS est favorable à leur utilisation dans le traitement des pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre
- Dissections aiguës lorsqu'il existe une indication opératoire
- Ulcères pénétrants en cas de complications
- Ruptures traumatiques de l'isthme dans un contexte de polytraumatisme

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.).

Dissections aortiques thoraciques :

Le traitement de référence n'est pas le même suivant s'il s'agit d'une dissection de type A (origine aorte ascendante) ou de type B (origine aorte descendante).

Les dissections de type A relèvent d'un traitement chirurgical en urgence.

Pour les dissections de type B non compliquées, le traitement médical hypotenseur est le traitement de référence. En cas de complications la chirurgie est indiquée.

Les contre-indications au traitement chirurgical sont essentiellement liées à l'âge avancé du patient et au terrain cardiorespiratoire. Une hémiplegie lourde ou un infarctus mésentérique de plus de 6 heures constituent aussi des contre-indications chirurgicales³.

A la phase aiguë, la mortalité du traitement chirurgical est comprise entre 20 et 35 % et les complications médullaires entre 10 et 20 %.

Dans les cas des ulcères et des ruptures de l'isthme, la chirurgie est également le traitement de référence.

Les indications potentielles des endoprothèses aortiques thoraciques sur les anévrismes et les dissections de l'aorte thoracique restent dans tous les cas les indications du traitement chirurgical.

Dans le cas des traumatismes de l'aorte thoracique, l'utilisation d'une endoprothèse aortique thoracique serait particulièrement envisagée chez les polytraumatisés, dont les lésions associés contre-indiquent un geste chirurgical définitif.

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

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

RELAY PLUS a un intérêt, de par son effet thérapeutique, dans le traitement des principales pathologies de l'aorte thoracique descendante.

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. 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.

La prévalence annuelle moyenne des dissections aortiques est de 0,5 à 2,95/100 000 personnes⁶. L'incidence annuelle n'est pas précisément connue, mais serait estimée à environ 10/100 000 personnes. La mortalité annuelle varie de 3,25 à 3,6 / 100 000 personnes.

Les dissections se situant sur l'aorte ascendante sont les plus fréquentes (60 %). 25 % se situent au niveau de l'aorte descendante.

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 termes 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.

Plusieurs endoprothèses aortiques thoraciques sont mises à disposition des professionnels de santé.

RELAY PLUS 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 RELAY PLUS a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies de l'aorte thoracique descendante.

⁶ Erbel R, Boileau C, Dirsch O, Erber B, et al. European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task force on Aortic dissection. Eur Heart J 2001; 22:1642-81.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse aortique thoracique RELAY PLUS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre,
- Dissections aiguës lorsqu'il existe une indication opératoire,
- Ulcères pénétrants en cas de complications,
- Ruptures traumatiques de l'isthme dans un contexte de polytraumatisme.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

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

L'implantation de l'endoprothèse aortique thoracique RELAY PLUS 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 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Autres endoprothèses aortiques thoraciques inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

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

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de l'endoprothèse RELAY PLUS 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.

Aucun résultat de l'étude post-inscription demandée n'est disponible. La Commission souhaite disposer du rapport final de l'étude post-inscription lors de la prochaine demande de renouvellement d'inscription.

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.
- 600 le nombre de dissections de l'aorte thoracique descendante par an en France.

Au total, on peut estimer à 1 600 le nombre de patients ayant un anévrisme ou une dissection 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, l'évolution du nombre de séjours pour pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée (acte DGLF003/0) depuis 2009 est décrite dans le tableau ci-dessous.

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 ou une dissection de l'aorte thoracique opérés à 1 600.