

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
05 mai 2015

CONCLUSIONS

ZENITH RENU, endoprothèse auxiliaire

Demandeur : COOK France

Fabricant : COOK Medical Incorporated

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 2)

Indications revendiquées :	Traitement endovasculaire de seconde intention chez les patients ayant précédemment reçu une endoprothèse pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale ou aorto-iliaque ayant une fixation proximale ou une étanchéité incomplètes. Les critères anatomiques compatibles à la pose de l'endoprothèse RENU doivent être conformes à ceux définis dans les modalités d'utilisation.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant. Les données cliniques transmises ne permettent pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique de ZENITH RENU.
Données analysées :	Les résultats du registre post-commercialisation, multicentrique, américain avec un suivi moyen de 45 mois et incluant 151 patients ont été retenues.

Avis 1 définitif

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

- Extension de corps principal ZENITH RENU RX1

Références	Diamètre (mm)	Longueur (mm)	Taille de la gaine d'introduction (Fr)
Diamètre 22 mm			
RX1-22-43	22	43	18
RX1-22-62	22	62	18
Diamètre 24 mm			
RX1-24-43	24	43	18
RX1-24-62	24	62	18
Diamètre 26 mm			
RX1-26-43	26	43	18
RX1-26-62	26	62	18
Diamètre 28 mm			
RX1-28-43	28	43	20
RX1-28-62	28	62	20
Diamètre 30 mm			
RX1-30-43	30	43	20
RX1-30-62	30	62	20
Diamètre 32 mm			
RX1-32-43	32	43	20
RX1-32-62	32	62	20
Diamètre 36 mm			
RX1-36-54	36	54	22

- Convertisseur ZENITH RENU AX1

Code commande	Diamètre proximal (mm)	Diamètre distal (mm)	Taille de la gaine d'introduction (Fr.)	Longueur proximale (mm)	Longueur distale (mm)	Longueur totale (mm)
Diamètre 22 mm						
AX1-1-22-108	22	12	18	37	71	108
AX1-1-22-125	22	12	18	37	88	125
Diamètre 24 mm						
AX1-1-24-108	24	12	18	37	71	108
AX1-1-24-125	24	12	18	37	88	125
Diamètre 26 mm						
AX1-1-26-108	26	12	18	37	71	108
AX1-1-26-125	26	12	18	37	88	125
Diamètre 28 mm						
AX1-1-28-108	28	12	20	37	71	108
AX1-1-28-125	28	12	20	37	88	125
Diamètre 30 mm						
AX1-1-30-108	30	12	20	37	71	108
AX1-1-30-125	30	12	20	37	88	125
Diamètre 32 mm						
AX1-1-32-108	32	12	20	37	71	108
AX1-1-32-125	32	12	20	37	88	125
Diamètre 36 mm						
AX1-1-36-116	36	12	22	52	64	116

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement endovasculaire de seconde intention chez les patients ayant précédemment reçu une endoprothèse pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale ou aorto-iliaque ayant une fixation proximale ou une étanchéité incomplètes. Les critères anatomiques compatibles à la pose de l'endoprothèse RENU doivent être conformes à ceux définis dans les modalités d'utilisation.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Endoprothèses aorto-uniiliaque

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU a été inscrite pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 4 octobre 2010¹ (JO du 7 octobre 2010).

La date de fin de prise en charge de l'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU est fixée au 1^{er} octobre 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, Lloyd's Register Quality Assurance Limited, Royaume Uni, n°0088.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU est disponible en deux modèles :

- L'extension de corps principal ZENITH RENU : forme un système de composant droit, implanté à l'extrémité proximale de l'endoprothèse préalablement implantée ;
- Le convertisseur ZENITH RENU : forme un système plus long de composant conique implanté à l'extrémité proximale de l'endoprothèse préalablement implantée, jusqu'au composant iliaque ; le module de convertisseur peut être utilisé indépendamment ou en combinaison avec une branche iliaque d'endoprothèse ZENITH AAA (TFLE).

Ces composants sont fabriqués dans un tissu polyester tissé pleine épaisseur, cousu à des stents Cook-Z auto-expansibles en acier inoxydable à l'aide de suture en polyester tressé et polypropylène monofilament.

Le stent suprarénal nu situé à l'extrémité proximale de l'endoprothèse contient des griffes renforçant la fixation de l'endoprothèse. Quatre marqueurs radio-opaques en or sont distribués circonférentiellement à 2 mm de la face proximale de l'endoprothèse.

Ces composants sont préchargés sur le système d'introduction H&L-B One Shot, disponible en tailles 18, 20 et 22 Fr.

¹ Arrêté du 4 octobre 2010 relatif à l'inscription de l'endoprothèse aortique abdominale ZENITH RENU de la société COOK France au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20101007&numTexte=19&pageDebut=18149&pageFin=18150

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'implantation d'une endoprothèse aortique permet :

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

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

L'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU permet de traiter une fixation proximale ou une étanchéité incomplète.

03.4. ACTE(S)

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
DGLF005	Pose d'endoprothèse couverte rectiligne dans l'aorte abdominale infrarénale, par voie artérielle transcutanée
DGLF002	Pose d'endoprothèse couverte aorto uniiliaque, par voie artérielle transcutanée
DGLF001	Pose d'endoprothèse couverte bifurquée aortobisiliaque, par voie artérielle transcutanée
EDLF005	Pose d'endoprothèse couverte dans l'artère iliaque commune et/ou l'artère iliaque externe, par voie artérielle transcutanée
EDLF004	Pose d'endoprothèse couverte dans l'artère iliaque commune et/ou l'artère iliaque externe avec embolisation de l'artère iliaque interne, 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 d'inscription de l'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU du 27 octobre 2009, la Commission s'était prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu de ZENITH RENU par rapport aux endoprothèses aorto-uniiliaque.

Deux études non publiées étaient disponibles :

- Une étude rétrospective, multicentrique, non comparative non publiée, menée chez des patients chez lesquels une endoprothèse ZENITH RENU de première génération avait été utilisée. Au total, 129 endoprothèses ZENITH RENU avaient été implantées et les données étaient disponibles pour 75/129 (58,1 %) endoprothèses. La durée de suivi était de 36 mois.
- Le registre de suivi post-commercialisation américain, multicentrique (95 centres) avec une durée de suivi maximale de 36 mois. 151 patients étaient inclus. Seuls les résultats intermédiaires étaient disponibles.

La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription de ZENITH RENU à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de reprise des endoprothèses ainsi que la mortalité induite.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux nouvelles publications concernant le registre post-commercialisation américain ont été fournies dans le dossier :

- Les résultats² de ce registre multicentrique, américain avec un suivi moyen de 45 mois.
- Une analyse en sous-groupe³ de ce registre comparant les deux configurations de l'endoprothèse ZENITH RENU (extension de corps principal et convertisseur). Les résultats de cette cohorte ayant été décrits dans l'étude de Jim et al (registre post-commercialisation américain décrit précédemment), cette analyse n'a pas été retenue.

- **Le registre de suivi-post commercialisation américain**, multicentrique (95 centres), non-randomisé avait pour objectif de collecter les résultats à moyen terme liés à l'utilisation de ZENITH RENU. Les résultats décrits dans cette publication sont des résultats intermédiaires avec une durée médiane de suivi de 45 mois (0 – 56 mois). La durée de suivi prévue est de 5 ans. Cent cinquante et un patients (131 hommes (87 %) et 20 femmes (13 %)) avec un âge moyen de 77 ans ont été inclus entre le 9 septembre 2005 et le 9 novembre 2006.

Les indications d'implantation de ZENITH RENU étaient :

- ▀ Une migration : 136/151 (90,1 %) patients
- ▀ Une endofuite : 111/151 (73,5 %) patients
- ▀ Une migration et une endofuite : 94/151 (62,3 %) patients

Une altération de l'endoprothèse (fracture d'un stent, déchirure, séparation des composants, occlusion) ont été rapportés en association d'une endofuite ou d'une migration dans 15 cas.

Les endoprothèses implantées initialement étaient l'endoprothèse aortique abdominale Aneurx (126/151 (83,4 %)) des cas, l'endoprothèse Ancur (9/151 (6,0 %)) des cas, Excluder (6/151 (4,0 %)) des cas, Talent (3/151 (2,0 %)) des cas et Vanguard (2 (1,3 %) des cas.

Les données sont disponibles pour 100 % des patients à 30 jours, 97,8 % des patients à 12 mois, 84,3 % des patients à 24 mois, 69,7 % des patients à 36 mois et 64,0 % des patients à 48 mois.

89/151 (59 %) patients ont été traités avec un convertisseur et 62/151 (41 %) avec une extension de corps principal.

Succès technique⁴

Le succès technique suite à l'implantation de ZENITH RENU était de 148/151 (98,0 %). Le déploiement du dispositif ZENITH RENU a été réussi dans tous les cas.

Rupture d'anévrisme

Quatre ruptures d'anévrisme ont été rapportées après l'implantation de ZENITH RENU :

- ▀ 3 ruptures étaient dues à des endofuites de type III. Les patients ont été traités par chirurgie ouverte. Deux patients traités à 12 mois et 16 mois sont décédés.
- ▀ 1 rupture s'est produite chez un patient traité par une extension de corps principal ZENITH RENU en raison d'une migration et d'une endofuite proximale de type I. Le patient est décédé 30 mois après l'implantation de ZENITH RENU.

L'absence de rupture à 55 mois estimée par Kaplan-Meier était de 97,3 %.

² Jim J, Rubin BG, Geraghty PJ, Money SR et Sanchez LA. Midterm outcomes of the ZENITH RENU ancillary graft. J Vasc. Surg 2011; 54:307-15.

³ Thomas B.G, Sanchez LA, Geraghty PJ, Rubin BG, Money SR. A comparative analysis of the outcomes of aortic cuffs and converters for endovascular graft migration. J Vasc. Surg 2010; 51:1373-80.

⁴ le succès d'introduction et de déploiement du dispositif sans conversion, décès, ou endofuite de type I ou III ou occlusion d'un membre dans les 24 heures

Conversion

Une conversion en chirurgie ouverte a été observée chez 9 patients. Les raisons de cette conversion étaient une rupture (2 cas), une endofuite de type I persistante (3 cas), une endofuite de type III (3 cas), une infection de la prothèse (1 cas).

Décès

Quarante-quatre décès ont été rapportés : 1 décès intra opératoire, 1 décès précoce et 42 décès (> 30 jours). Deux décès ont été considérés comme liés à ZENITH RENU, 3 décès comme liés à la procédure.

Migration, séparation de composant, occlusion de jambage et intégrité du dispositif

Une migration (> 10 mm) du convertisseur a été rapportée à 12 mois.

Une conversion chirurgicale a été effectuée chez 1 patient avec une extension de corps principal ZENITH RENU en raison d'une séparation de composant.

Lors du suivi de 24 mois, un cas d'occlusion de dispositif a été identifié chez un patient traité avec un convertisseur ZENITH RENU.

De plus un cas de torsion du convertisseur ZENITH RENU et un cas pour l'extension de ZENITH RENU ont été rapportés. Aucune endofuite de type I ou III ou d'occlusion n'ont été identifiées pour ces différents cas.

Endofuite

Avant l'intervention 111 patients (136 endofuites) avaient une endofuite :

- 96 de type I proximale
- 9 de type I distale
- 17 de type II
- 10 de type III
- 4 inconnus.

Un mois après la mise en place de ZENITH RENU, 95/96 endofuites de type I étaient résolues ainsi que toutes les endofuites de type III.

Durant le suivi, 17 nouvelles endofuites de type I ou III sont apparues : 4 endofuites proximales de type I, 3 endofuites distales de type I chez des patients traités avec un convertisseur ZENITH RENU et 1 endofuite distale de type I chez un patient traité avec une extension de corps principal ZENITH RENU et 9 endofuites de type III.

Élargissement de l'anévrisme⁵

Un élargissement a été identifié chez 6 patients lors du suivi à 12 mois et chez 3 autres patients lors du suivi à 24 mois.

Parmi ces 9 cas, 7 étaient associés à une endofuite identifiée.

Réinterventions

Parmi les procédures secondaires, 6 ont été considérées comme sans relation avec la procédure d'implantation de ZENITH RENU et 7 procédures (réalisées chez 5 patients) ont été considérées comme en lien avec l'implantation de ZENITH RENU.

Autres événements indésirables

12 événements indésirables précoces (< 30 jours) ont été rapportés chez 11 patients et 14 événements indésirables tardifs (> 30 jours) ont été rapportés chez 10 patients. Aucun de ces événements n'a été considéré comme en lien avec la technique ou le dispositif.

Neuf événements (chez 8 patients) ont été considérés comme en lien avec la procédure.

Succès clinique

Le succès clinique était de 78,8 % (119/151 patients).

⁵ augmentation du diamètre aortique maximum de plus de 5 mm

49 événements ont contribué à un échec clinique chez 32 patients : 5 décès, 18 endofuites de type I ou III, une infection d'endoprothèse, une thrombose, 9 expansions d'anévrismes (> 5mm), 4 ruptures, 9 conversions et une migration.

Les résultats disponibles sont des résultats intermédiaires à 45 mois du registre post-commercialisation américain fournie lors de l'inscription de ZENITH RENU. Les résultats ne sont pas exhaustifs, le suivi est de 84,3 % des patients à 24 mois, 69,7 % des patients à 36 mois et 64,0 % des patients à 48 mois.

- Étude post-inscription

Aucune étude post-inscription n'a débuté.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre Octobre 2010 – Janvier 2015, 41 événements de matériovigilance ont été signalés au niveau mondial (dont 1 en France). Durant cette période, 307 unités de ZENITH RENU ont été commercialisées en France.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La Commission constate l'absence de données représentatives de la pratique française concernant le taux de reprise des endoprothèses ZENITH RENU ainsi que la mortalité induite.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, seule une mise à jour à 45 mois des données du registre américain post-commercialisation ainsi que les données de matériovigilance ont été fournies. La Commission constate l'absence des résultats de l'étude post-inscription représentative de la pratique française. La Commission considère que les données sont insuffisantes pour confirmer l'intérêt de l'endoprothèse ZENITH RENU dans le traitement endovasculaire de seconde intention des patients ayant précédemment reçu une endoprothèse pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale ou aorto-iliaque ayant une fixation proximale ou une étanchéité incomplètes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il existe 2 techniques de traitement des anévrismes de l'aorte abdominale :

- le traitement endovasculaire avec pose d'endoprothèse,
- la chirurgie par mise à plat greffe.

Le principe du traitement endovasculaire des AAA repose sur l'exclusion de l'anévrisme à l'aide d'une endoprothèse introduite par voie fémorale et fixée aux parois artérielles d'amont et d'aval à l'aide de stents.

À ce jour, les complications survenant au décours de l'utilisation des endoprothèses sont le plus souvent inhérentes aux caractéristiques anatomiques du patient et à l'évolution naturelle de l'anévrisme aortique sous-rénal (AAA) traité (endofuites de type I chez les patients ayant un AAA avec collet court), et à la méthode (endofuites de type II).

En présence d'une endofuite, d'une détérioration de la prothèse endovasculaire, ou d'une évolutivité de l'anévrisme, un traitement correctif doit être discuté. S'il n'est pas jugé nécessaire, la surveillance doit être répétée 3 mois plus tard. La persistance ou l'aggravation des anomalies observées peut conduire à prendre des mesures correctives, consistant en un traitement endovasculaire ou chirurgical. La stabilité des anomalies observées ou la disparition d'une endofuite permet de revenir à une surveillance habituelle.

Le traitement actuel consiste soit en une chirurgie de conversion soit en l'utilisation de matériel endoprotétique non spécifique.

La Commission estime que les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt de l'endoprothèse ZENITH RENU dans le traitement endovasculaire de seconde intention des patients ayant précédemment reçus une endoprothèse pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale ou aorto-iliaque ayant une fixation proximale ou une étanchéité incomplètes.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que les données fournies sont insuffisantes pour confirmer l'intérêt thérapeutique de ZENITH RENU.

La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude post-inscription demandée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

En cas d'anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale traité par voie endovasculaire, une des évolutions les plus péjoratives est la remise en pression du sac anévrisimal par défaut d'étanchéité proximale de l'endoprothèse (élargissement ou raccourcissement du collet, migration distale de l'endoprothèse). Dans ce cas le risque de rupture est majeur et peut aboutir au décès du patient.

Les endofuites ont été définies par la persistance d'un flux artériel dans le sac anévrisimal lié à la prothèse (provenant de l'intérieur ou du pourtour de la prothèse) ou non lié à la prothèse (provenant d'artères collatérales non concernées par la prothèse). Elles peuvent être primaires (dans les 30 jours d'implantation) ou secondaires (survenant après une période d'étanchéité apparente). Il en existe 4 types, définis comme suit :

- Endofuite de type I : due à un défaut d'application entre l'endoprothèse et l'aorte au niveau des zones d'étanchéité proximale et distale. Elle nécessite presque toujours une ré-intervention, compte tenu du risque de rupture car le sac est maintenu sous tension.
- Endofuite de type II : flux artériel rétrograde, sans rapport avec l'endoprothèse, par réinjection du sac anévrisimal par les artères lombaires, par l'artère mésentérique inférieure, ou par toute autre artère collatérale du sac anévrisimal. Elle nécessite un suivi. Une intervention est indiquée en cas d'évolution du diamètre anévrisimal.
- Endofuite de type III : fuite localisée au sein de l'endoprothèse aortique par déchirure de celle-ci ou par disjonction entre les différents segments d'une prothèse modulaire. elle résulte de l'altération de l'endoprothèse secondaire aux contraintes mécaniques et/ou à l'usure.
- Endofuite type IV : fuite due à la porosité de l'endoprothèse, difficile à différencier en pratique des fuites de type III.

Les complications liées aux traitements endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sont à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

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

L'étude EVAR 1⁶ prospective, randomisée, multicentrique (34 centres), comparant l'efficacité du traitement par angioplastie (ENDO) à la chirurgie (CHIR) des AAA chez 1047 patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale, rapportait à 4 ans, un taux d'endofuite de 118/529 (22,3 %). Ces endofuites étaient réparties de la manière suivante :

- 27 endofuites de type I, parmi lesquelles 17 ont nécessité une réintervention
- 79 endofuites de type II, parmi lesquelles 17 ont nécessité une réintervention,
- 8 endofuites de type III, parmi lesquelles 4 ont nécessité une réintervention.

Douze malades sur 529 ont eu une migration de l'endoprothèse, parmi lesquels 7 ont nécessité une réintervention.

Entre 2002 et 2006, 78 incidents relatifs aux endoprothèses aortiques abdominales ont été signalés au département de matériovigilance de l'ANSM. La majorité des incidents étaient liés à l'endoprothèse (endofuite, problème de pose, altération structurale de l'EPA). Les endoprothèses qui ont donné lieu au plus grand nombre d'incidents étaient des prothèses aujourd'hui retirées du marché, ou sur lesquelles des évolutions ont été apportées (par exemple, amélioration du système de pose).

Le nombre d'endofuites signalées était de 28/78 (36 %).

04.2.3. IMPACT

ZENITH RENU est un complément de gamme pour les endoprothèses aortiques abdominales et répond à un besoin thérapeutique couvert.

L'intérêt thérapeutique de ZENITH RENU ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé..

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les solutions permettant la prise en charge des endofuites de type I ou III ainsi que des migrations liées à l'implantation des endoprothèses aortiques abdominales ont un intérêt de santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique de ZENITH RENU pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données transposables à la population française.

En conclusion, au vu des données fournies la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service Rendu de l'endoprothèse auxiliaire ZENITH RENU est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale

⁶ EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. Lancet. 2005 ;365(9478):2179-86.