

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 14/06/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28/06/2016

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 04/10/2016.

CONCLUSIONS

ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel)

Demandeur : Cook France

Fabricant : Cook Medical Incorporated

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

Indications retenues :	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm (ou 4 et 7 mm pour les références avec le système d'introduction Thumbwheel), après échec de l'angioplastie par ballonnet.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet. - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse à libération de paclitaxel ZILVER PTX dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie
Comparateur(s) retenu(s) :	aux endoprothèses nues
Amélioration du SR :	ASR V par rapport aux endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Données analysées :	Quatre nouvelles études ont été retenues dans le cadre de cette demande de renouvellement d'inscription : - Le registre prospectif, multicentrique post-commercialisation japonais incluant 907 patients avec un suivi maximum de 1 an, - Le registre ZEPHYR prospectif multicentrique japonais incluant 690 patients avec un suivi de 1 an, - Les résultats à 5 ans de l'étude IDE G030251, - Les résultats préliminaires de l'étude post-inscription, - Les données de matériovigilance
Éléments conditionnant le SR :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Spécifications techniques :	
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire 65 à 97% des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS maintient sa demande de transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude aura pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie. Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients. L'évaluation de ces résultats pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.
Population cible	Au maximum 8 000 patients

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr (système d'introduction de 80 cm de longueur ou 125 cm).

L'endoprothèse ZILVER PTX est disponible en diamètres : 5, 6, 7, 8, 9, 10 mm.

Les longueurs disponibles sont : 40, 60, 80, 100 et 120 mm.

La demande de renouvellement d'inscription concerne les références avec et sans le système d'introduction Thumbwheel :

Références sans système d'introduction Thumbwheel¹

Cathéters de 80 cm de long					
Longueur de l'endoprothèse	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm
Diam. 5,0 mm	ZIV6-35-80-5-40-PTX	ZIV6-35-80-5-60-PTX	ZIV6-35-80-5-80-PTX	ZIV6-35-80-5-100-PTX	ZIV6-35-80-5-120-PTX
Diam. 6,0 mm	ZIV6-35-80-6-40-PTX	ZIV6-35-80-6-60-PTX	ZIV6-35-80-6-80-PTX	ZIV6-35-80-6-100-PTX	ZIV6-35-80-6-120-PTX
Diam. 7,0 mm	ZIV6-35-80-7-40-PTX	ZIV6-35-80-7-60-PTX	ZIV6-35-80-7-80-PTX	ZIV6-35-80-7-100-PTX	ZIV6-35-80-7-120-PTX
Diam. 8,0 mm	ZIV6-35-80-8-40-PTX	ZIV6-35-80-8-60-PTX	ZIV6-35-80-8-80-PTX	ZIV6-35-80-8-100-PTX	ZIV6-35-80-8-120-PTX
Cathéters de 125 cm de long					
Longueur de l'endoprothèse	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm
Diam. 5,0 mm	ZIV6-35-125-5-40-PTX	ZIV6-35-125-5-60-PTX	ZIV6-35-125-5-80-PTX	ZIV6-35-125-5-100-PTX	ZIV6-35-125-5-120-PTX
Diam. 6,0 mm	ZIV6-35-125-6-40-PTX	ZIV6-35-125-6-60-PTX	ZIV6-35-125-6-80-PTX	ZIV6-35-125-6-100-PTX	ZIV6-35-125-6-120-PTX
Diam. 7,0 mm	ZIV6-35-125-7-40-PTX	ZIV6-35-125-7-60-PTX	ZIV6-35-125-7-80-PTX	ZIV6-35-125-7-100-PTX	ZIV6-35-125-7-120-PTX
Diam. 8,0 mm	ZIV6-35-125-8-40-PTX	ZIV6-35-125-8-60-PTX	ZIV6-35-125-8-80-PTX	ZIV6-35-125-8-100-PTX	ZIV6-35-125-8-120-PTX
Diam. 9,0 mm				ZIV6-35-125-9-100-PTX	ZIV6-35-125-9-120-PTX
Diam. 10,0 mm				ZIV6-35-125-10-100-PTX	ZIV6-35-125-10-120-PTX

Références avec système d'introduction Thumbwheel²

Cathéters de 80 cm de long					
Longueur de l'endoprothèse	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-80-5.0-40-PTX	ZISV6-35-80-5.0-60-PTX	ZISV6-35-80-5.0-80-PTX	ZISV6-35-80-5.0-100-PTX	ZISV6-35-80-5.0-120-PTX
Diam. 6,0 mm	ZISV6-35-80-6.0-40-PTX	ZISV6-35-80-6.0-60-PTX	ZISV6-35-80-6.0-80-PTX	ZISV6-35-80-6.0-100-PTX	ZISV6-35-80-6.0-120-PTX
Diam. 7,0 mm	ZISV6-35-80-7.0-40-PTX	ZISV6-35-80-7.0-60-PTX	ZISV6-35-80-7.0-80-PTX	ZISV6-35-80-7.0-100-PTX	ZISV6-35-80-7.0-120-PTX
Diam. 8,0 mm	ZISV6-35-80-8.0-40-PTX	ZISV6-35-80-8.0-60-PTX	ZISV6-35-80-8.0-80-PTX	ZISV6-35-80-8.0-100-PTX	ZISV6-35-80-8.0-120-PTX
Cathéters de 125 cm de long					
Longueur de l'endoprothèse	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm
Diam. 5,0 mm	ZISV6-35-125-5.0-40-PTX	ZISV6-35-125-5.0-60-PTX	ZISV6-35-125-5.0-80-PTX	ZISV6-35-125-5.0-100-PTX	ZISV6-35-125-5.0-120-PTX

¹ Avis de la Commission du 09 novembre 2010 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/zilver-09_novembre_2010_2807_avis.pdf

² Avis de la Commission du 17 avril 2015 relatif à ZILVER PTX, endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel). HAS ; 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP_4858_ZILVER%20PTX_07_avril_2015_\(4858\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP_4858_ZILVER%20PTX_07_avril_2015_(4858)_avis.pdf)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Diam.6,0 mm	ZISV6-35-125-6.0-40-PTX	ZISV6-35-125-6.0-60-PTX	ZISV6-35-125-6.0-80-PTX	ZISV6-35-125-6.0-100-PTX	ZISV6-35-125-6.0-120-PTX
Diam.7,0 mm	ZISV6-35-125-7.0-40-PTX	ZISV6-35-125-7.0-60-PTX	ZISV6-35-125-7.0-80-PTX	ZISV6-35-125-7.0-100-PTX	ZISV6-35-125-7.0-120-PTX
Diam 8,0 mm	ZISV6-35-125-8.0-40-PTX	ZISV6-35-125-8.0-60-PTX	ZISV6-35-125-8.0-80-PTX	ZISV6-35-125-8.0-100-PTX	ZISV6-35-125-8.0-120-PTX

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire et stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris **entre 4 et 9 mm**, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

Pour les références avec système d'introduction Thumbwheel les indications revendiquées sont les suivantes :

Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris **entre 4 et 7 mm**, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 6 septembre 2011 (Journal officiel du 09/09/2011). La date de fin de prise en charge de l'endoprothèse fenêtrée ZILVER PTX est fixée au 30 septembre 2016.

En 2015, la CNEDIMTS a examiné la demande de modification des conditions d'inscription de ZILVER PTX, correspondant à l'inscription de nouvelles références de ZILVER PTX. Pour ces nouvelles références, les modifications portent sur le système de largage.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

ZILVER PTX est une endoprothèse auto-expansible en nitinol, imprégnée de paclitaxel. Elle se compose d'un tube flexible à fentes. L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr. Quatre marqueurs radio-opaques en or sont positionnés à chaque extrémité de l'endoprothèse.

Cette endoprothèse est compatible à l'IRM sous certaines conditions.

³ Arrêté du 6 septembre 2011 relatif à l'inscription de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) ZILVER PTX 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=20110909&numTexte=27&pageDebut=15203&pageFin=15204 [consulté le 17/03/2015]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

L'endoprothèse ZILVER PTX, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.4. ACTE(S)

Code CCAM	Libellé de l'acte associé
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur 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 RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 9 novembre 2010 relatif à ZILVER PTX, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une amélioration du service attendu mineure par rapport aux endoprothèses nues après échec de l'angioplastie par ballonnet.

Cette décision reposait sur 2 études spécifiques de ZILVER PTX :

- L'étude FDA⁴, IDE G030251 prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (55 centres aux États-Unis, en Allemagne et au Japon) de non infériorité incluant 479 patients (503 lésions) et ayant une lésion (≤ 14 cm) *de novo* ou une resténose des artères fémoropoplitées au-dessus du genou avec un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm. La durée de suivi prévue était de 5 ans.

L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité et la performance de ZILVER PTX à l'angioplastie par ballonnet (ATP). Deux critères de jugements principaux étaient utilisés :

- ▀ le critère de jugement principal de tolérance était la survie sans événement (décès, revascularisation des lésions cibles, ischémie des membres nécessitant une intervention chirurgicale ou la réparation chirurgicale) à 12 mois. Le taux de survie sans événement était non inférieur dans le groupe ZILVER PTX par rapport au groupe traité par angioplastie avec ballonnet (90,4 % $\pm$ 1,9 % *versus* 82,6 % $\pm$ 2,5 %, $p < 0,01$).
- ▀ le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois, analysé en supériorité avec comme unité statistique la lésion. La perméabilité primaire était définie comme le pourcentage de lésions traitées ayant une perméabilité ininterrompue sans intervention (c'est à dire diamètre de la sténose $< 50\%$). La perméabilité primaire était significativement supérieure dans le groupe ZILVER PTX par rapport au groupe traité par angioplastie par ballonnet (83,1 % $\pm$ 2,4 % *versus* 32,8 % $\pm$ 3,0 %, $p < 0,01$)

⁴ Dake MD et al; Zilver PTX Investigators - Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. Circ Cardiovasc Interv. 2011 Oct 1;4(5):495-504.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- une étude prospective, non comparative, multicentrique (30 centres dans 13 pays dont 1 centre en France) a inclus 787 patients (900 lésions) ayant une sténose (resténose ou *de novo*) ou occlusion d'origine athéroscléreuse des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou (diamètre du vaisseau compris entre 4 et 9 mm). Les résultats de cette étude, non comparative confirment les résultats observés dans l'étude IDE G030251. À 12 mois, la survie sans événement était de 89,0 % $\pm$ 1,2 % et le taux de perméabilité primaire de 83,0 % $\pm$ 1,3 %.

La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse à libération de principe actif ZILVER PTX à la transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude avait pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie.

La Commission précisait que ces résultats pourraient aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.

Dans son avis de modification des conditions d'inscription du 7 avril 2015 relatif à l'ajout de nouvelles références de ZILVER PTX (modifiant le système de largage), la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une absence d'amélioration du service attendu par rapport aux références de ZILVER PTX inscrites sur la LPPR.

Aucune donnée spécifique aux nouvelles références de ZILVER PTX n'était disponible.

Les données retenues comprenaient les résultats à 2 ans de l'étude IDE et de l'étude simple bras décrits dans la publication de Dake et al.⁵

Parmi les 1 261 patients inclus dans les 2 études, 908 patients étaient éligibles à un suivi à 2 ans et les données étaient disponibles pour 781 patients.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Cinq nouvelles études ont été fournies dans le cadre de cette demande de renouvellement d'inscription :

- Le registre prospectif, multicentrique post-commercialisation japonais⁶ incluant 907 patients avec un suivi maximum de 1 an,
- Le registre ZEPHYR⁷ prospectif multicentrique japonais incluant 690 patients avec un suivi de 1 an,
- Les résultats à 5 ans de l'étude IDE G030251,
- Les résultats préliminaires de l'étude post-inscription.
- L'étude rétrospective, bicentrique de Oberto⁸ S et al/ incluant 67 patients avec un suivi moyen de 28 $\pm$ 5 mois, compte tenu du nombre de patients inclus, de son caractère rétrospectif cette étude n'a pas été retenue.

❶ Le registre⁶ prospectif, multicentrique (95 centres) post-commercialisation japonais avait pour objectif d'évaluer en pratique courante l'efficacité et la tolérance de ZILVER PTX chez des patients consécutifs ayant une sténose symptomatique au niveau de l'artère fémoro-poplitée.

Entre mai 2012 et février 2013, 907 patients (âge moyen 73,5 $\pm$ 8,5, 638 (70,3 %) hommes) (1 075 lésions traitées avec 1 861 endoprothèses ZILVER PTX, 2,1 endoprothèses par patient) ont été inclus dans 95 centres. Les caractéristiques des lésions sont décrites dans le tableau 1.

⁵ Dake MD et al. on behalf of Zilver PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 18;61(24):2417-27.

⁶ Yokoi H et al. Zilver PTX Post-Market Surveillance Study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan – 12 Month results. J Am. Coll Cardiol Interv 2016; 9: 271-7

⁷ Iida O. et al. 1-year results of the ZEPHYR registry (Zilver PTX for the femoral artery and proximal popliteal artery) – Predictors of stenosis. J Am Coll Cardiol Interv 2015; 8: 1105-12.

⁸ Oberto S. et al. A comparison of SFA treatment with Zilver PTX in diabetics vs non diabetics. Clinical and functional results after 24 months. J Cardiovasc Surg 2015 Mar 20.[Epub ahead of print]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Tableau 1 : Caractéristiques des lésions (registre japonais)

Caractéristiques des lésions	N = 1 075 lésions
Longueur de la lésion (cm)	14,7 ± 9,7 (n = 1 074 lésions)*
Diamètre de l'artère de référence (mm)	5,7 ± 0,9 (n = 1 075 lésions)
Localisation**	
Artère fémorale superficielle proximale	657 (61,1)
Artère fémorale superficielle distale	693 (64,5)
Poplitée	101 (9,4)
Diamètre de sténose, en pourcentage	91,9 ± 10,7 (n = 1 075 lésions)
Occlusion totale	447 (41,6)
Resténose intra-stent	200 (18,6)
Ischémie critique (Catégorie de Rutherford (4 – 6)	218 (21,5)
Nombre de vaisseaux perméables en aval	
0	71 (6,6)
1	340 (31,8)
2	347 (32,4)
≥ 3	312 (29,2)

*451 lésions (42,0 %) > 15 cm et 319 lésions (29,7 %) > 20 cm

**376 lésions couvraient plus de 2 segments

– Événements indésirables

À 1 an les résultats étaient disponibles chez 797 (86,8 %) des patients.

La mortalité toute cause était de 5,1 % (seuls les pourcentages sont fournis dans la publication), aucun décès n'était lié à la procédure ou au dispositif.

Aucun événement indésirable lié au paclitaxel n'avait été rapporté

Le taux d'amputation à 1 an était de 0,8 % (7 patients). À l'inclusion 6 de ces 7 patients étaient au stade 5 de la classification de Rutherford (ischémie critique, perte tissulaire mineure).

L'absence de revascularisation de la lésion à 1 an cible était de 91 % (nombre de données censurées 81, données manquantes 77).

A 1 an, l'absence de thrombose était de 97,0 %, 6 cas étaient rapportés à 30 jours, 12 cas entre 30 jours et 6 mois et 13 cas entre 6 mois et 12 mois.

A 1 an aucune fracture n'était apparue pour 1 118/1 135 (98,5 %). Parmi les 17 (1,5 %) fractures observées⁹, 5 étaient de type I, 2 de type II, 1 de type III et 9 de type IV.

– Résultats cliniques

L'évolution de la classification de Rutherford est décrite dans le tableau 2.

638/757 patients avaient évolué d'au moins une classe dans la classification de Rutherford.

Une amélioration significative de l'index de pression systolique par rapport à l'inclusion était observée à 1 an (p < 0,01).

⁹ Type I : une maille de stent cassée, type II : au moins 2 mailles cassées et stent non déformé, type III au moins 2 mailles cassées et stent déformé, type IV : section de toutes les mailles à un endroit mais sans créer de trou).

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Tableau 2 : Résultats cliniques (registre japonais)

	Avant la procédure (n = 1 015 lésions)	Après la procédure (n = 725 lésions)	1 an (n = 788 lésions)
ABI (valeur moyenne $\pm$ DS)	0.63 $\pm$ 0.18 (974)	0.90 $\pm$ 0.16 (691)	0.86 $\pm$ 0.17 (824)
Catégorie de Rutherford			
0	0.9 (9)	48.6 (352)	54.2 (427)
1	7.3 (74)	25.3 (183)	23.9 (188)
2	26.9 (273)	11.0 (80)	10.9 (86)
3	43.4 (441)	5.7 (41)	5.3 (42)
4	10.3 (105)	1.2 (9)	2.8 (22)
5	9.8 (99)	6.8 (49)	2.4 (19)
6	1.4 (14)	1.4 (10)	0.5 (4)

Le bénéfice clinique après traitement défini par l'absence de symptômes d'ischémie (claudication, douleur au repos, ulcère, perte de tissus) persistants ou d'aggravation des symptômes était de 87,7 %.

Un echo-doppler a été réalisé chez 65 % des patients. La perméabilité était de 86,4 % à 1 an.

Les lésions des patients inclus dans cette étude sont complexes : 42,0 % (451) avaient une lésion > 15 cm et 29,7 % (319) une lésion > 20 cm (TASC C ou D), 41,6 % (447) étaient des occlusions ; 18,6 % (200) des resténoses intra-stent. Les résultats sont disponibles chez environ 87 % des patients à 1 an pour la tolérance et 65 % des patients pour la perméabilité. Les résultats de cette étude sont descriptifs. Cette étude observationnelle, dont les limites reposent sur l'absence de bras contrôle, les biais de confusion décrit les pratiques japonaises de prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

② Le registre ZEPHYR¹⁰ prospectif multicentrique (26 centres japonais) avait pour objectif d'évaluer le taux de resténose et les facteurs prédictifs de la resténose chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs imputable à des lésions fémoro-poplitées (sténose > 50 % et un gradient de pression > 10 mmHg).

Le critère de jugement principal était le taux de resténose¹¹ à 1 an mesuré par doppler et suivi par angiographie.

Les critères de jugements secondaires incluaient le taux d'événements indésirables majeurs en lien avec le membre traité ainsi que la thrombose de stent.

Entre juillet 2012 et juin 2014, 690 patients (831 lésions, 797 membres) (âge moyen 73,6 $\pm$ 8,8 ans, 71 % d'hommes) ont été inclus.

Les caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 3.

¹⁰ Iida O. et al. 1-year results of the ZEPHYR registry (Zilver PTX for the femoral artery and proximal popliteal artery) – Predictors of stenosis. J Am Coll Cardiol Interv 2015; 8: 1105-12.

¹¹ Le taux de resténose était défini par une sténose récurrente $\geq$ 50 % mesuré par angiographie ou un rapport de vitesse systolique > 2,4 mesuré par écho-doppler. Toute intervention ou amputation majeure dans l'année était considérée comme une resténose.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Tableau 3 : Caractéristiques des lésions traitées (étude ZEPHYR)

Caractéristiques des lésions	N = 797 membres
Ischémie critique	255 (32)
Longueur de la lésion (cm)	17 ± 10
Diamètre de l'artère de référence (mm)	5,2 ± 1,0
Localisation**	
Artère fémorale superficielle proximale	657 (61,1)
Artère fémorale superficielle distale	693 (64,5)
Poplitée	101 (9,4)
Diamètre de sténose, en pourcentage	90 ± 15
Occlusion totale	378 (45)
Resténose	198 (24)
Resténose intra-stent	124 (15)
Calcification	541 (65)
Absence de vaisseaux perméables en aval	56 (7)

467 (58 %) lésions étaient classées TASC C ou D.

– Événements indésirables.

▸ Complications au cours de l'hospitalisation.

Des complications hospitalières péri-opératoires ont été observées chez 4,9 % (34/690) des patients : un hématome (n=16), une embolie distale (n=8), un pseudoanévrisme (n=4) et autres (n=6).

▸ Mortalité

À 1 an le taux de mortalité était de 64/690 (9 %) durant cette période 44 (6 %) patients sont sortis de l'étude.

▸ Événements indésirables majeurs en lien avec le membre traité¹²

Parmi les 697 (84 %) lésions restantes chez 592 patients, 150 ont montré des événements indésirables majeurs en lien avec le membre traité (MALE¹³ (Major Adverse Limb Event)).

Parmi les 547 lésions sans événements indésirables majeurs en lien avec le membre traité 481 ont eu leur perméabilité évaluée à 12 ± 2 mois. La perméabilité a été évaluée par angiographie pour 208/481 lésions (43%).

L'incidence à 1 an des resténoses dans la population globale était estimée à 37 % (IC 95 % : [33 à 41]).

L'incidence à 1 an des MALE était de 22 % [19 – 25%]

Une lésion de longueur ≥ 16 cm, l'aire de la membrane élastique externe ≤ 27 mm² et l'aire de stent minimum (≤ 12 mm²) étaient des facteurs prédictifs des resténoses indépendant.

Incidence de la Thrombose de stent (TS)

L'incidence cumulative de la TS a montré une augmentation linéaire en fonction du temps durant les 12 mois de suivi.

L'incidence à 12 mois était estimée à 2 %.

Durant le suivi, 11 patients ont arrêté leur traitement anti-plaquettaire. La raison de cet arrêt était soit une interruption décidée par le patient (n=4), des hémorragies gastro-intestinales

¹² Événements indésirables majeurs en lien avec le membre traité défini par une amputation majeure ou une réintervention (chirurgicale ou endovasculaire)

¹³ Amputation majeure ou réintervention (chirurgie ou endovasculaire)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

(n=2), une chirurgie pour cancer rénal, une amputation majeure, une dialyse péritonéale (n=1, respectivement) ; une fracture osseuse suite à une chute (n=1) et non spécifiée (n=1). L'interruption du traitement antiplaquettaire était significativement associée à une thrombose de stent.

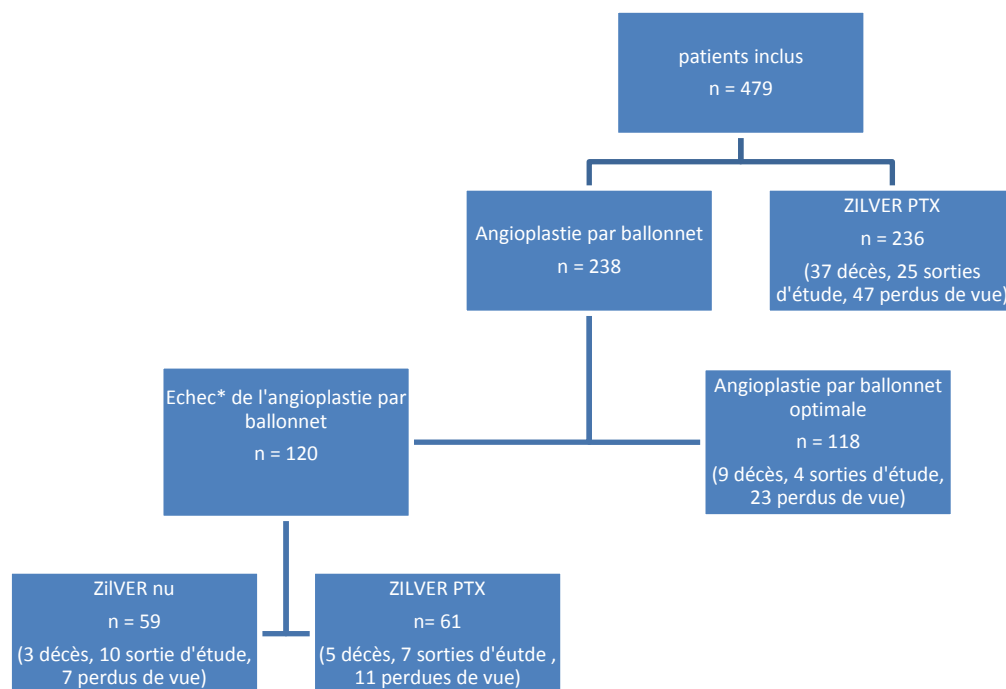
Les limites de cette étude observationnelle reposent notamment sur l'absence de bras contrôle, les biais de confusion. Environ 50 % des patients inclus dans cette étude participaient au registre de Yokoi H et al.

④ Les résultats à 5 ans de l'étude FDA IDE G030251 prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (55 centres aux États-Unis, en Allemagne et au Japon) de non infériorité incluant 479 patients (503 lésions) et ayant une lésion (≤ 14 cm) *de novo* ou une resténose des artères fémoropoplitées au-dessus du genou avec un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm sont fournis dans le dossier¹⁴.

L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité et la performance de ZILVER PTX avec l'angioplastie par ballonnet (ATP). Deux critères de jugements principaux étaient utilisés :

- le critère de jugement principal de tolérance était la survie sans événement (décès, revascularisation des lésions cibles, ischémie des membres nécessitant une intervention chirurgicale ou la réparation chirurgicale) à 12 mois. Ce critère était analysé en non infériorité (seuil de non infériorité 10%).
- le critère de jugement principal d'efficacité était la perméabilité primaire à 12 mois, analysé en supériorité avec comme unité statistique la lésion. La perméabilité primaire était définie comme le pourcentage de lésions traitées ayant une perméabilité ininterrompue sans intervention (c'est à dire diamètre de la sténose < 50%).

La méthodologie de l'étude décrite au moment de l'inscription du dispositif est rappelée dans le résumé tabulé en annexe.



* un échec à court terme était défini par au moins 1 des événements suivants :

- Sténose > 30%
- Gradient de pression résiduel ≥ 5 mmHg
- Occlusion de vaisseau

¹⁴ Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Investigators. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):1472-83.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

À 5 ans, le taux de perdu de vue et les sorties d'étude est d'environ 6,4 % par an : 133/238 patients (56 %) du groupe angioplastie par ballonnet et 102/236 (43 %) du groupe ZILVER PTX étaient éligibles à un suivi à 5 ans.

Comparaison angioplastie par ballonnet versus ZILVER PTX

À 5 ans la survie sans événement était significativement supérieure dans le groupe ZILVER PTX en première intention et par rapport à l'angioplastie par ballonnet : 81,4 % versus 70,1 %, $p < 0,001$ (estimation de Kaplan Meier).

La mortalité toute cause à 5 ans était de 13,6 % (10,2 % dans le groupe traité par ZILVER PTX en première intention et 16,9 % dans le groupe angioplastie par ballonnet, $p = 0,003$). Aucun décès n'était jugé comme lié au dispositif ou à la procédure.

Comparaison ZILVER nu versus ZILVER PTX

Le taux de thrombose/occlusion était comparable entre le groupe ZILVER nu et le groupe ZILVER PTX à 5 ans. Le taux de survie sans thrombose/occlusion à 5 ans était de 97,3 % dans le groupe ZILVER PTX (ZILVER PTX en première intention + ZILVER PTX après échec de l'angioplastie) par rapport au groupe ZILVER nu ($p = \text{NS}$).

Fractures de stent

A 1 an, 4 fractures de stents avaient été rapportées. A 3 ans, 3 nouvelles fractures ont été identifiées ($n = 286$ ZILVER nu et ZILVER PTX). Aucune autre fracture n'a été rapportée à 5 ans.

L'événement indésirable le plus fréquent à 5 ans était la nécessité de revascularisation de la lésion cible cliniquement prouvée (TLR).

La survie sans TLR à 5 ans était de 84,9 % dans le groupe ZILVER PTX après échec de l'angioplastie et de 71,6 % dans le groupe ZILVER nu ($p = \text{NS}$; nombre de personnes exposées au risque à 5 ans 23 dans le groupe ZILVER nu et 31 dans le groupe ZILVER PTX).

La perméabilité primaire à 5 ans était de 72,4 % dans le groupe ZILVER PTX après échec de l'angioplastie et de 53,0 % dans le groupe ZILVER nu ($p = 0,03$; nombre de personnes exposées au risque à 5 ans 19 dans le groupe ZILVER nu et 25 dans le groupe ZILVER PTX).

Le bénéfice clinique était défini par l'absence de symptômes persistant ou d'aggravation des symptômes d'ischémie (claudication, douleur au repos, ulcère, perte de tissus). Le bénéfice clinique était significativement supérieur dans le groupe ZILVER PTX après échec de l'angioplastie par rapport au groupe ZILVER nu (81,8 % versus 63,8 %, $p = 0,02$).

La Commission souligne que l'endoprothèse ZILVER, qui est d'ancienne génération, n'était pas l'endoprothèse la plus adaptée pour traiter ces patients.

Pour l'analyse de la survie sans événement la borne de non-infériorité n'est pas justifiée. Les caractéristiques des lésions traitées dans cet essai diffèrent des caractéristiques des lésions et des patients traités dans le registre japonais (longueur des lésions 6,6 cm versus 14,7 cm, stade de Rutherford 4 à 6 : 9 % versus 20 % dans le registre, patients ayant une resténose intra-stent traitée : 0 % versus 19 % dans le registre).

③ Étude post-inscription

Une analyse intermédiaire des résultats de l'étude prospective, multicentrique, post-inscription demandée par la CNEDiMTS sont fournis. Tous les patients nécessitant la mise en place d'une endoprothèse ZILVER PTX pour le traitement d'une maladie vasculaire symptomatique des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou. Cent-vingt patients devaient être inclus.

Le critère d'évaluation principal sera l'absence de revascularisation de la lésion cible (RLC) à 12 mois.

Entre le 22 décembre 2015 et le 7 mars 2016 (date de gel de la base (7 mars 2016)), ■■■ patients consécutifs ont été recrutés dans ■■ centres (parmi les ■■ centres ouverts). La période

d'inclusion est estimée à 1,5 ans. Les caractéristiques des patients sont disponibles pour ■ patients (■ hommes, âge moyen $61,0 \pm 13,7$ ans). Les antécédents médicaux et les comorbidités des ■ patients ainsi que les caractéristiques des lésions traitées sont disponibles. Aucun décès, aucun événement indésirable n'a été signalé.

Ces résultats sont très préliminaires. La Commission attend ainsi les résultats définitifs de cette étude post-inscription.

04.1.1.3. MATÉRIOVIGILANCE

Entre décembre 2014 à mars 2016, ■ unités ont été vendues. Durant cette période ■ événements ont été rapportés : ■ fractures de stent, ■ thromboses et ■ difficulté de retrait après déploiement.

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

La CNEDiMTS constate l'absence de données en pratique française, permettant de connaître notamment de connaître les conditions réelles d'utilisation de ces endoprothèses en France et évaluant l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie sur une cohorte représentative de la population traitée.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 études spécifiques de l'endoprothèse ZILVER PTX avec un suivi jusqu'à 5 ans ainsi que les données de matériovigilance ont été fournies.

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables de l'endoprothèse ZILVER PTX n'est pas remis en cause dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{15, 16} :

- Au stade claudication intermittente
 - 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.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

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.

¹⁵ 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-l-artériopathie-chronique-oblitérante-athéroscléreuse-des-membres-inférieurs-indications-médicamenteuses-de-revascularisation-et-de-rééducation

¹⁶ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Au stade d'ischémie critique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine), le membre doit être impérativement revascularisé.

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprenant 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 prothétiques.

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.

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

En conclusion, la Commission considère que l'endoprothèse ZILVER PTX a une place dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'endoprothèse ZILVER PTX dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ 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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an⁸.

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.

L'AOMI est une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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

ZILVER PTX répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

ZILVER PTX 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 rendu de l'endoprothèse ZILVER PTX 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 l'indication suivante :

Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

65 à 97 % des patients inclus dans les études ont nécessité la pose d'une ou deux endoprothèses à libération de paclitaxel ZILVER PTX.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le compareur retenu est les endoprothèses nues.

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Au vu des résultats cliniques à 5 ans et en l'absence des résultats de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de ZILVER PTX par rapport aux endoprothèses nues chez les patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS maintient sa demande de transmission des résultats d'une étude de suivi mise en place dans une cohorte de patients représentatifs de la population traitée. Cette étude aura pour objectif d'évaluer à moyen et long terme, l'efficacité et la tolérance (à partir de critères cliniques et vélocimétriques) de ZILVER PTX après échec de l'angioplastie.

Les analyses éventuellement réalisées en sous-groupe devront avoir été prévues au protocole et devront concerner un nombre suffisant de patients.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la recommandation de prise en charge.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante au stade ischémie permanente imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

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

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (2011 – 2015) par actes classants est la suivante :

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	Nombre (Privé + Public) 2011	Nombre (Privé + Public) 2012	Nombre (Privé + Public) 2013	Nombre (Privé + Public) 2014	Nombre (Privé + Public) 2015
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	10 067	10 475	10 320	10 829	10 701
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	2 179	2 386	2 568	2 734	2 981
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 186	12 886	14 109	15 398	16 308
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	2 801	3 367	3 820	3 947	4 123
Total		23 233	29 114	30 817	32 908	34 113

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.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu un stent périphérique pour le traitement d'une artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées, une analyse des données brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2008. Les données se rapportent à l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO). Pour chaque séjour, les informations recueillies sont anonymisées et de type administratives et médicales car elles contiennent l'ensemble des prestations de séjour et de soins délivrés aux patients.

Pour cette analyse, les séjours sélectionnés étaient ceux au cours desquels :

- la réalisation d'au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique a été effectué (codage CCAM EEAF002, EEAF004, EEAF006, EEPF001).
- un diagnostic principal ou associé d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été posé selon des codes CIM 10 décrivant au mieux la pathologie (code CIM10 I702 I708, I731, I738, I739, I771 cf. tableau 4).

Tableau 4 : Codes CIM 10 utilisés pour décrire l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Code CIM 10	Libellé du code associé
I702	Athérosclérose des artères distales
I708	Athérosclérose d'autres artères
I731	Thrombo-angéite oblitérante (buerger)
I738	Autres maladies vasculaires périphériques précisées
I739	Maladie vasculaire périphérique
I771	Sténose d'une artère

Source OMS 2010

Un patient pouvant avoir plusieurs séjours au cours d'une même année, le nombre de patients concernés par ces séjours a été ensuite calculé.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Au total, en 2008, 8 618 patients ont reçu une endoprothèse périphérique dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs selon les données du PMSI. Néanmoins, ces données ne permettent pas de connaître le nombre de patients traités par la pose d'une endoprothèse intéressant l'artère fémoro-poplitée.

À titre d'information, le nombre d'endoprothèses implantées depuis 2011 (données ATIH) est rapporté dans le tableau 5.

Tableau 5 : Nombre d'endoprothèse ZILVER PTX implantée (données ATIH)

	2011	2012	2013	2014	2015
Public (ex-DG)^o	75	871	587	905	806
Privé (ex-OQN)	488	2 243	1 133	1 672	1 922
Total	563	3 114	1 720	2 577	2 728

La population cible de ZILVER PTX peut donc être estimée au maximum à 8 000 patients.

ANNEXE I

DONNÉES CLINIQUES

Référence	
Type d'étude	Étude clinique comparative randomisée, prospective et multicentrique (étude n°G030251, FDA)
Date et durée de l'étude	Mars 2005 - 25 août 2008 (dernière inclusion)
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance à 12 mois ZILVER PTX à l'angioplastie transluminale par ballonnet pour le traitement des lésions <i>de novo</i> ou des resténoses au cours du traitement de la maladie artérielle périphérique de l'artère fémoro-poplitée (au-dessus du genou)
MÉTHODE	
Critères d'inclusion	- Patients ayant une sténose ou une occlusion (≤ 14 cm) au niveau de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, une par membre - Diamètre du vaisseau compris entre 4 et 9 mm - Lésion(s) resténotiques ou <i>de novo</i> avec une sténose $> 50\%$ - Catégorie de Rutherford ≥ 2. - IPS (index de pression systolique) au repos $< 0,9$ ou IPS¹⁷ au cours d'un exercice anormal si l'IPS est normal au repos - Au moins un vaisseau de sortie perméable avec sténose $< 50\%$ tout du long
Condition et lieu de l'étude	55 centres aux États-Unis, en Allemagne et au Japon
Produits étudiés	Endoprothèse périphérique à libération de principe actif ZILVER PTX Endoprothèse nue ZILVER
Critère d'évaluation principal	Efficacité : perméabilité primaire à 12 mois évaluée par ultrason doppler ou angiographie Critère de sécurité : survie sans événement à 12 mois (absence d'événements indésirables majeurs et d'évolution négative dans la classification de Rutherford de deux catégories ou en catégorie 5 ou 6)
Critère(s) d'évaluation secondaire(s)	Intégrité des endoprothèses : évaluée par radiographie Amélioration de l'IPS Succès clinique mesuré par une amélioration de deux catégories dans la classification de Rutherford Amélioration clinique mesuré par une amélioration d'une catégorie dans la classification de Rutherford Taux de resténose à 12 mois
Taille de l'échantillon	479 Phase I : 60 patients : 28 traités par endoprothèse ZILVER PTX et 32 par ATP (patients ayant une lésion < 7 cm) Phase II : 420 patients supplémentaires pour un total de 480 participants (240 Zilver PTX ; 240 ATP)
Méthode de randomisation	Les patients randomisés étaient traités par ZILVER PTX (241) ou ATP (238). Les patients ayant un échec de l'ATP* ont fait l'objet d'une seconde randomisation entre ZILVER PTX (61) ou ZILVER nues (59) (schéma de l'étude) Les patients ayant un échec à court terme de l'ATP pouvaient être traités soit par ZILVER PTX soit par ZILVER nu (sauf si 2 stents étaient nécessaires au traitement de la lésion (lésion > 14 cm)). * un échec à court terme était défini par au moins 1 des événements suivants : - Sténose $\geq 30\%$ - Gradient de pression résiduel ≥ 5 mmHg - Occlusion de vaisseau ** un échec à long terme était défini par une sténose $\geq 50\%$ à 12 mois, incluant la région proximale ou distale de la lésion cible
Méthode d'analyse des résultats	Perméabilité primaire : analyse par un modèle GEE Survie sans événement : analyse en non infériorité (borne de non infériorité de 10%)

¹⁷ IPS (index de pression systolique)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

RÉSULTATS																																																																													
Nombre de sujets analysés	479 patients traités par ZILVER PTX (241) ou ATP (238)																																																																												
Durée du suivi	12 mois. Nombre de patients éligibles au suivi : <table><thead><tr><th>Suivi *</th><th>ATP</th><th>ZILVER PTX</th></tr></thead><tbody><tr><td>Procédure</td><td>238</td><td>236^{II}</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>232</td><td>234</td></tr><tr><td>12 mois</td><td>221</td><td>217</td></tr></tbody></table> *Suivi : nombre de patients éligibles au suivi – (décès, + sortie de l'étude + perdu de vue) + 5 patients ont été inclus sans randomisation (exclusion de l'analyse en ITT et en Per Protocole)				Suivi *	ATP	ZILVER PTX	Procédure	238	236 ^{II}	6 mois	232	234	12 mois	221	217																																																													
Suivi *	ATP	ZILVER PTX																																																																											
Procédure	238	236 ^{II}																																																																											
6 mois	232	234																																																																											
12 mois	221	217																																																																											
	<table><thead><tr><th>Données démographiques</th><th>ATP</th><th>ZILVER PTX</th><th>Valeur P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Âge (années)</td><td>67,7 ± 10,6 (238)</td><td>67,9 ± 9,6 (236)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Sexe</td><td></td><td></td><td rowspan="3">NS</td></tr><tr><td>Homme</td><td>63,9 % (152/238)</td><td>65,7 % (155/236)</td></tr><tr><td>Femme</td><td>36,1 % (86/238)</td><td>34,3 % (81/236)</td></tr><tr><td>Indice de masse corporelle</td><td>28,2 ± 5,6 (238)</td><td>28,4 ± 5,3 (236)</td><td>NS</td></tr></tbody></table>	Données démographiques	ATP	ZILVER PTX	Valeur P	Âge (années)	67,7 ± 10,6 (238)	67,9 ± 9,6 (236)	NS	Sexe			NS	Homme	63,9 % (152/238)	65,7 % (155/236)	Femme	36,1 % (86/238)	34,3 % (81/236)	Indice de masse corporelle	28,2 ± 5,6 (238)	28,4 ± 5,3 (236)	NS																																																						
Données démographiques	ATP	ZILVER PTX	Valeur P																																																																										
Âge (années)	67,7 ± 10,6 (238)	67,9 ± 9,6 (236)	NS																																																																										
Sexe			NS																																																																										
Homme	63,9 % (152/238)	65,7 % (155/236)																																																																											
Femme	36,1 % (86/238)	34,3 % (81/236)																																																																											
Indice de masse corporelle	28,2 ± 5,6 (238)	28,4 ± 5,3 (236)	NS																																																																										
	Les caractéristiques des lésions Les lésions étaient similaires entre le groupe de contrôle par ATP et le groupe de traitement par ZILVER PTX pour la quasi-totalité des paramètres : <table><thead><tr><th colspan="2">Caractéristiques</th><th>ATP (n = 251 lésions)</th><th>ZILVER PTX (247 lésions)</th><th>Valeur P</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="4">Catégorie de lésions (TASC)</td><td>A</td><td>86/239 (36.0 %)</td><td>69/235 (29.4 %)</td><td rowspan="4">NS</td></tr><tr><td>B</td><td>62/239 (25.9 %)</td><td>53/235 (22.6 %)</td></tr><tr><td>C</td><td>74/239 (31.0 %)</td><td>100/235 (42.6 %)</td></tr><tr><td>D</td><td>17/239 (7.1 %)</td><td>13/235 (5.5 %)</td></tr><tr><td rowspan="4">Calcification</td><td>Aucune</td><td>12 (4,8 %)</td><td>4 (1,7 %)</td><td rowspan="4">< 0,01</td></tr><tr><td>Petite</td><td>95 (38,2 %)</td><td>62 (25,7 %)</td></tr><tr><td>Modérée</td><td>55 (22,1 %)</td><td>85 (35,3 %)</td></tr><tr><td>Sévère</td><td>87 (34,9 %)</td><td>90 (37,3 %)</td></tr><tr><td colspan="2">Occlusion totale</td><td>68 (27.4 %)</td><td>79 (32.8 %)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Localisation</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Artère fémorale superficielle</td><td>232 (92,4%)</td><td>229 (92,7%)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Artère fémorale superficielle/poplitée</td><td>6 (2,4 %)</td><td>9 (3,6 %)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Poplitée</td><td>13 (5,2 %)</td><td>9 (3,6 %)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Intervention préalable au niveau de la lésion étudiée</td><td>14 (5,6 %)</td><td>13 (5,3 %)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Lésions non étudiées traitées dans le cadre de l'étude</td><td>54/218 (24.8 %)</td><td>53/220 (24.1 %)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="2">Ulcération</td><td>47 (19,0 %)</td><td>40 (16,7 %)</td><td>NS</td></tr></tbody></table> Dans le groupe ATP, 225/239 (94,1%) avaient une lésion <i>de novo</i> et 224/237 (94,5%) patients dans le groupe ZILVER PTX. Les antécédents médicaux des patients Les antécédents médicaux étaient semblables dans les deux groupes, y compris le nombre de diabétiques.				Caractéristiques		ATP (n = 251 lésions)	ZILVER PTX (247 lésions)	Valeur P	Catégorie de lésions (TASC)	A	86/239 (36.0 %)	69/235 (29.4 %)	NS	B	62/239 (25.9 %)	53/235 (22.6 %)	C	74/239 (31.0 %)	100/235 (42.6 %)	D	17/239 (7.1 %)	13/235 (5.5 %)	Calcification	Aucune	12 (4,8 %)	4 (1,7 %)	< 0,01	Petite	95 (38,2 %)	62 (25,7 %)	Modérée	55 (22,1 %)	85 (35,3 %)	Sévère	87 (34,9 %)	90 (37,3 %)	Occlusion totale		68 (27.4 %)	79 (32.8 %)	NS	Localisation					Artère fémorale superficielle		232 (92,4%)	229 (92,7%)	NS	Artère fémorale superficielle/poplitée		6 (2,4 %)	9 (3,6 %)	NS	Poplitée		13 (5,2 %)	9 (3,6 %)	NS	Intervention préalable au niveau de la lésion étudiée		14 (5,6 %)	13 (5,3 %)	NS	Lésions non étudiées traitées dans le cadre de l'étude		54/218 (24.8 %)	53/220 (24.1 %)	NS	Ulcération		47 (19,0 %)	40 (16,7 %)	NS
Caractéristiques		ATP (n = 251 lésions)	ZILVER PTX (247 lésions)	Valeur P																																																																									
Catégorie de lésions (TASC)	A	86/239 (36.0 %)	69/235 (29.4 %)	NS																																																																									
	B	62/239 (25.9 %)	53/235 (22.6 %)																																																																										
	C	74/239 (31.0 %)	100/235 (42.6 %)																																																																										
	D	17/239 (7.1 %)	13/235 (5.5 %)																																																																										
Calcification	Aucune	12 (4,8 %)	4 (1,7 %)	< 0,01																																																																									
	Petite	95 (38,2 %)	62 (25,7 %)																																																																										
	Modérée	55 (22,1 %)	85 (35,3 %)																																																																										
	Sévère	87 (34,9 %)	90 (37,3 %)																																																																										
Occlusion totale		68 (27.4 %)	79 (32.8 %)	NS																																																																									
Localisation																																																																													
Artère fémorale superficielle		232 (92,4%)	229 (92,7%)	NS																																																																									
Artère fémorale superficielle/poplitée		6 (2,4 %)	9 (3,6 %)	NS																																																																									
Poplitée		13 (5,2 %)	9 (3,6 %)	NS																																																																									
Intervention préalable au niveau de la lésion étudiée		14 (5,6 %)	13 (5,3 %)	NS																																																																									
Lésions non étudiées traitées dans le cadre de l'étude		54/218 (24.8 %)	53/220 (24.1 %)	NS																																																																									
Ulcération		47 (19,0 %)	40 (16,7 %)	NS																																																																									

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

État médical		ATP (n = 238)	ZILVER PTX (n = 236)	Valeur P
Diabète		100 (42.0 %)	117 (49.2 %)	NS
Type de diabète				NS
	Type I	13 (13.0 %)	19 (16.4 %)	
	Type II	87 (87.0 %)	98 (83.6 %)	
Hypercholestérolémie		166 (69.7 %)	180 (76.3 %)	NS
Hypertension artérielle		194 (81.5 %)	210 (89.0 %)	0.02
Maladie rénale		25 (10.5 %)	24 (10.2 %)	NS
Maladie pulmonaire		38 (16.0 %)	45 (19.1 %)	NS
Insuffisance cardiaque congestive		25/238 (10.5 %)	28/236 (11.9 %)	NS
Antécédent d'Infarctus du myocarde		41 (17.2 %)	50 (21.2 %)	NS
Antécédent de tabagisme		200 (84,0 %)	204 (86,4%)	NS
Claudication (Rutherford 2 -3) %		90,7	90,3	NS
Ischémie critique (Rutherford 4 -6) %		8,5	8,9	NS

Données angiographiques à l'inclusion (mesuré par le Core Lab)

Données angiographiques de référence	ATP (n = 251 lésions)	ZILVER PTX (247 lésions)	Valeur P ²
Longueur de la lésion (mm), > 20 % sténose	53,2 ± 40,3 (248)	54,3 ± 40,8 (240)	NS
RVD* proximal (mm)	5,0 ± 1,0 (249)	5,1 ± 0,9 (240)	NS
RVD distal (mm)	5,0 ± 1,0 (249)	5,0 ± 1,0 (240)	NS
MLD** dans la lésion (mm)	1,1 ± 0,9 (249)	1,0 ± 0,9 (240)	NS
Diamètre de sténose (%)	78,4 ± 17,1 (249)	79,6 ± 17,0 (240)	NS

*diamètre du vaisseau de référence

**Diamètre luminal minimum

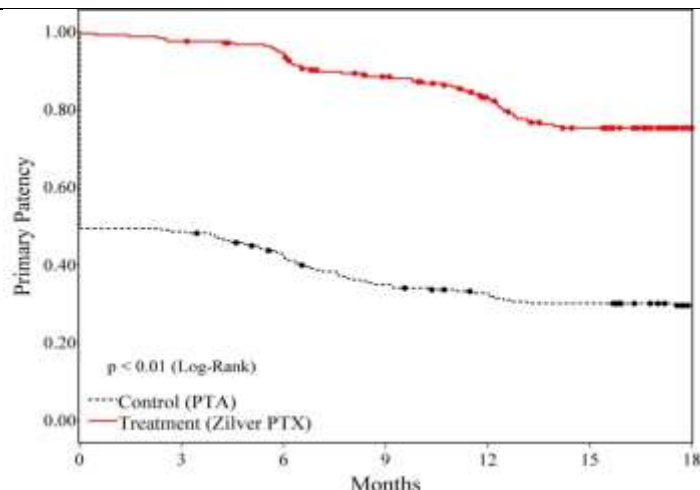
Nombre d'endoprothèses ZILVER PTX implantées par patient

Nombre d'endoprothèses	Patients
1	56.6 % (137/242)
2	40.1 % (97/242)
3	1.7 % (4/242)
4	1.7 % (4/242)

Après échec à court terme de l'angioplastie 94 endoprothèses ZILVER PTX et 93 endoprothèses ZILVER nus ont été implantés dans 125 lésions.

Après échec à long terme de l'angioplastie (38 lésions chez 37 patients) 39 stents ZILVER PTX, 6 stents ZILVER nu et 10 autre stents ont été implantés.

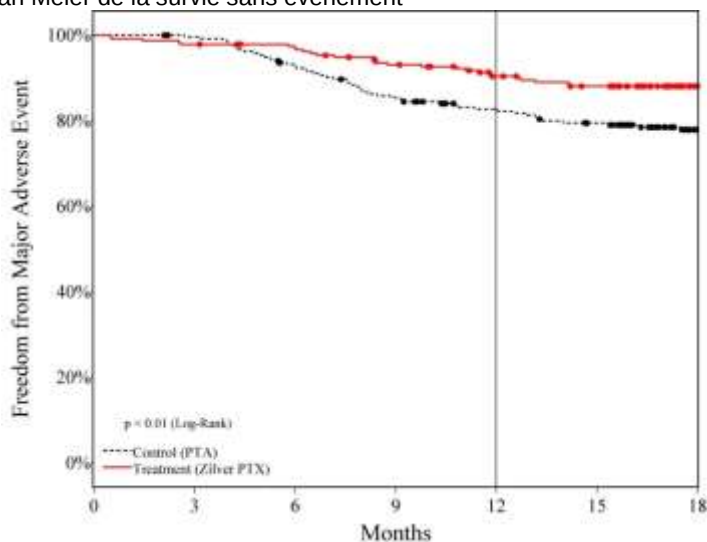
**Résultats
inhérents au
critère de
jugement
principal**



Courbe de Kaplan Meier perméabilité primaire

A 2 ans la perméabilité primaire était de 74,8 % dans le groupe ZILVER PTX en première intention et de 26,5 % dans le groupe angioplastie ($p < 0,01$) (l'échec de l'angioplastie était compris comme une absence de perméabilité).

Courbe de Kaplan Meier de la survie sans évènement



Survie sans événement et Perméabilité primaire à 12 mois (ITT par lésion)

Résultats	ATP (n = 238)	ZILVER PTX (n = 241)	p
Innocuité : Survie sans événement	82,7 % ± 2,5%	90,4 % ± 1,9 %	< 0,01 (non infériorité)
Efficacité : Perméabilité primaire	32,8 % ±	83,1 % ± 2,4%	< 0,01

Nombre d'événements indésirables majeurs à 12 mois

Résultats	ATP	ZILVER PTX	p	Différence (IC 95%)
Revascularisation de la lésion cible	39/223 (17,5%)	21/220 (9,5%)	< 0,01	(1,6 ; 14,3)
Diminution du score de Rutherford de 2 catégories ou catégorie 5 ou 6	2/223 (0,9%)	0/220 (0%)	0,49	-
Amputation	0/223 (0%)	1/220 (0,5%)	0,49	-

Résultats inhérents au(x) critère(s) d'évaluation secondaires

Succès de la procédure (< 30 % de sténose après la pose d'une endoprothèse évalué par angiographie)

Résultats	ATP (n = 238)	ZILVER PTX (n = 241)	p
Succès de la procédure	143/248 (57,7%)	229/241 (95,0%)	< 0,01

Dans le groupe de contrôle par ATP : 125 lésions chez 120 patients ont eu un échec à court terme de l'ATP et ont été randomisés à nouveau soit dans le groupe ZILVER nu (59 patients, 62 lésions) ou le groupe ZILVER PTX (61 patients, 63 lésions).

Raisons de l'échec à court terme

Échec à court terme	Nombre de lésions
Dissection résiduelle	85/125 (68,0 %)
Sténose résiduelle ≥ 30%	68/125 (54,4%)
<i>Intimal flaps</i>	18/125 (14,4%)
« rétractation » de la lésion	15/125 (12,0%)
Gradient de pression résiduel ≥ 5 mmHg	13/125 (10,4%)

Intégrité du dispositif à 12 mois

Intégrité du dispositif	Nombre d'endoprothèses visualisées	Fractures de l'endoprothèse
Avant la sortie de l'hôpital	528	0
A 12 mois	457	4

Amélioration de l'index de pression systolique (IPS)

Une augmentation importante de l'IPS_{moyen} entre avant la-procédure et à 12 mois est observée dans les deux groupes d'étude ($p < 0,01$).

Suivi	Groupe ATP	ZILVER PTX
Avant la procédure	0,68 ± 0,20 (n = 245)	0,67 ± 0,20 (n = 239)
12 mois*	0,89 ± 0,20 (n = 216)	0,91 ± 0,23 (n = 210)

* $p < 0,01$ par rapport à la à avant la procédure ;

Amélioration clinique et succès clinique

Mesure	Groupe de contrôle	Groupe de traitement
Amélioration clinique (au moins une catégorie de Rutherford)	78,2 % (160/206)	76,2 % (157/206)
Succès clinique	58,3 %	54,9 %

Efficacité de l'endoprothèse ZILVER PTX par rapport aux endoprothèses métalliques nues après échec de l'angioplastie (analyse en ITT)

Le taux de perméabilité primaire à 12 mois était de 89,9% ± 3,9% pour l'endoprothèse ZILVER PTX contre 73,0 % ± 5,8 pour l'endoprothèse ZILVER

Perméabilité primaire (ITT)	ZILVER nu (n = 56)	ZILVER PTX (n = 64)	p
0	100 % ± 0 %	100 % ± 0 %	NR
1 mois	100 % ± 0 %	100 % ± 0 %	NR
6 mois	88,4 % ± 4,1%	96,7 % ± 2,3%	NR
12 mois (ITT)	73,0 % ± 5,8%	89,9 % ± 3,9%	= 0,01 (log rank test)

Analyses d'efficacité secondaires

D'autres analyses secondaires de l'efficacité ont été réalisées pour les sous-groupes des groupes généraux (ZILVER PTX après échec de l'angioplastie, ZILVER nues après échec de l'angioplastie, ATP optimale). Ces sous-groupes et les résultats de ces analyses sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

	Analyse	Perméabilité primaire à 12 mois	Valeur P :
	ZILVER nu après échec de l'angioplastie	73,0 % (ITT), 73,1 % (PP)	0,01 (ITT), < 0,01 (PP)
	<i>versus</i> ZILVER PTX après échec de l'angioplastie	<i>versus</i> 89,9 % (ITT), 89,9 % (PP)	
	Analyse	Perméabilité primaire à 24 mois	Valeur P :
	ZILVER nu après échec de l'angioplastie	64,1 %	< 0,01
	<i>versus</i> ZILVER PTX après échec de l'angioplastie	<i>versus</i> 83,4 %	
Effets secondaires	Mortalité toute cause à 12 mois : 13 décès (4 dans le groupe PTA et 9 dans le groupe ZILVER PTX) aucun de ces décès n'a été jugé comme lié au dispositif ou à la procédure		
	Mortalité toute cause à 24 mois : 26 décès (8 dans le groupe PTA et 18 dans le groupe ZILVER PTX)		
	Nombre d'évènements indésirables à 12 mois	Groupe PTA	ZILVER PTX
	Cardiovasculaire	62	56
	Pulmonaire	23	53
	Rénal	11	19
	Gastro-intestinal	11	31
	Blessure	18	12
	Vasculaire	184	160
	Divers	141	140
	Total	450	471

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles