

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 septembre 2016

Faisant suite à l'examen du 06/09/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20/09/2016

CONCLUSIONS

THORAFLEX HYBRID, prothèse vasculaire hybride

Demandeur : VASCUTEK France

Fabricant : VASCUTEK Ltd

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

Indications retenues :	Ces indications remplacent les indications existantes. Ce nouveau libellé inclut les indications déjà inscrites à la LPPR : - Traitement des pathologies complexes de l'aorte ascendante, la crosse aortique et de l'aorte descendante. - Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) s'étendant longuement à l'intérieur de l'aorte descendante - Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) en coexistence avec un syndrome de Marfan - Anévrisme de l'aorte s'étendant longuement dans l'aorte descendante, ou s'étendant de la crosse de l'aorte à l'intérieur de l'aorte descendante (également anévrisme mycotique) - Dissection de l'aorte complexe (type B Stanford) ou - Dissection chronique longuement étendue dans l'aorte
Service Attendu / Rendu (SA/SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du produit permettant un seul geste opératoire - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Prothèse vasculaire hybride E-VITA OPEN PLUS
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuellement (15 mars 2020) définie à la LPPR pour le dispositif THORAFLEX HYBRID
Données analysées :	Les nouvelles données disponibles sont : - Une étude spécifique rétrospective monocentrique de Shrestha et al

	publiée en 2016 ayant pour objectif de rapporter les résultats périopératoires et à moyen terme des 100 premiers patients (65 hommes, age moyen 59 ± 14 ans) ayant une pathologie de l'arche aortique ainsi que de l'aorte descendante et chez lesquels THORAFLEX HYBRID a été implantée dans le centre de Hanovre entre avril 2010 et octobre 2014 est fournie. Trente-sept patients avaient une dissection aortique aigue (36 deBakey type I et 1 deBakey type III), 31 patients une dissection aortique chronique (24 type A et 7 type B) et 32 patients un anévrisme. - Les données de matériovigilance
--	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La chirurgie cardiaque fait partie des activités de soins soumises à autorisation (article R. 6122-25 du Code de la santé publique [CSP]), et qui relèvent d'un schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS) (article D. 6121-11 du CSP). Les décrets du 24 janvier 2006 (décrets n° 2006-77 et 2006-78) précisent les conditions d'autorisation des activités de soins de chirurgie cardiaque (conditions d'implantation et conditions techniques de fonctionnement). En plus de tous les moyens requis pour la pratique de la chirurgie cardiaque la pose d'une prothèse hybride nécessite : - d'informer les patients des avantages et les inconvénients des deux techniques et des incertitudes à long terme, et l'évolutivité possible de la prothèse hybride. Pour permettre un choix éclairé impliquant le patient, une notice d'information au patient doit être mise à leur disposition. - L'environnement opératoire : la pose d'une prothèse hybride doit être envisagée par une équipe médicale pluridisciplinaire regroupant des activités chirurgicale, radiologique, cardiologique au sein d'équipe ayant l'habitude de gestes combinés qu'ils soient interventionnels notamment des pathologies de l'aorte thoraco-abdominale ou de chirurgie classique. Ce centre doit avoir une pratique régulière de la chirurgie cardiovasculaire, des thérapeutiques cardiovasculaires et des explorations radiologiques à visée cardiovasculaire. - La salle où se déroule la pose doit répondre à des critères de qualité chirurgicale permettant une intervention majeure. Le bloc opératoire doit être équipé d'amplificateur de brillance ou d'arceau de radiographie afin de contrôler le positionnement de l'endoprothèse. Au besoin, un guide doit être mis en place avant l'intervention dans le vrai-chenal afin d'assurer le bon placement de l'endoprothèse dans celui-ci. - L'assistance d'un médecin tuteur est recommandée pour la mensuration et la pose des premiers implants. - La surveillance clinique et radiologique du patient est obligatoire à long terme. En son absence le traitement ne peut pas être considéré comme complet. Cette surveillance est sous la responsabilité de l'implanteur selon un calendrier précis dont le patient aura été informé. Les examens radiologiques se dérouleront conformément aux recommandations du « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ».
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de THORAFLEX HYBRID à la transmission des résultats d'un registre français de tous les patients traités en conditions réelles d'utilisation.

	L'objectif de ce registre est d'évaluer l'intérêt la morbi-mortalité, notamment malperfusion viscérales, complications neurologiques, rénales. De plus des données long terme permettant d'évaluer d'une part l'étanchéité du polyester et d'autre part l'évolutivité de l'endoprothèse aortique thoracique dans le temps (absence d'endofuite de type 1 et 3) sont nécessaires.
Population cible :	100 à 200 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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). **Il s'agit d'une demande d'extension des indications thérapeutiques aux anévrismes ainsi qu'aux dissections chroniques.**

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Prothèse polyester Diamètre D1 (mm)	Endoprothèse Diamètre D2 (mm)	Zone descendante Diamètre intérieur D3 (mm)	Longueur (mm)
THP2628x100	26	28	22-24	100
THP2830x100	28	30	24-26	100
THP3032x100	30	32	25-27	100
THP3034x100	30	34	27-29	100
THP3036x100	30	36	29-31	100
THP3238x100	32	38	30-33	100
THP3240x100	32	40	32-34	100
THP2628x150	26	28	22-24	150
THP2830x150	28	30	24-26	150
THP3032x150	30	32	25-27	150
THP3034x150	30	34	27-29	150
THP3036x150	30	36	29-31	150
THP3238x150	32	38	30-33	150
THP3240x150	32	40	32-34	150

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Le dispositif THORAFLEX HYBRID est indiqué pour être utilisé avec la technique de la «trompe d'éléphant renforcée (FET – Frozen Elephant Trunk)» destinée à remplacer la crosse aortique et à réparer un anévrisme et/ou une dissection de l'aorte descendante au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'extension des indications thérapeutiques **aux anévrismes ainsi qu'aux dissections chroniques** pour la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID.

Une première demande d'extension des indications thérapeutiques a été examinée par la CNEDiMTS en 2016. Le Service Attendu a été jugé insuffisant (avis du 09 février 2016), compte tenu des données disponibles et notamment de l'absence d'analyse en fonction des pathologies traitées.

La prothèse vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2014. Elle est inscrite sur la LPPR par arrêté du 06 mars 2015¹ (JO du 11 mars 2015) dans les indications suivantes « Traitement d'une dissection aiguë de l'aorte thoracique avec remplacement de la crosse aortique au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale avec la technique de la « trompe d'éléphant renforcée (FET - Frozen Elephant Trunk) ». La date de fin de prise en charge est fixée au 15 mars 2020. Ce dispositif est un dispositif médical d'exception.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par the British Standards Institution (BSI) (n°0086), UK.

03.2. DESCRIPTION

THORAFLEX HYBRID est une prothèse en polyester tissé imprégnée de gélatine et associée à une endoprothèse couverte constituée d'anneaux en nitinol. La gélatine bovine réticulée est hydrolysée sous 14 jours environ puis elle fait place à l'intégration tissulaire normale.

Des branches sont fournies pour assurer la reconstruction des principaux vaisseaux bifurquants de l'aorte ainsi que la fixation, en peropératoire, d'une canule de perfusion pendant la circulation extra-corporelle qui prévoit le recours à des techniques de perfusion par voie antérograde.

L'endoprothèse est rattachée par une collerette à la prothèse.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La prothèse THORAFLEX HYBRID est destinée à la réfection de la crosse aortique, et de l'aorte descendante en utilisant la technique de la « trompe d'éléphant renforcée » (frozen elephant trunk procedure), intervention réalisée en 1 seule étape.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43.5, 28/06/2016), les libellés actuels des actes pour le remplacement de l'aorte horizontale² associé à la pose d'une endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique descendante³ sus-diaphragmique, par une prothèse hybride ne correspondent pas totalement à cette technique. Dans ce contexte, une modification du libellé est en cours.

¹ Arrêté du 6 mars 2015 relatif à l'inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID de la société VASCUTEK France sur 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=20150311&numTexte=37&pageDebut=04632&pageFin=04634 [consulté le 27/10/2015]

² Actes pour le remplacement de l'aorte horizontale référencés sous le chapitre « Remplacement de l'aorte thoracique » (04.03.01.07) (CCAM – version 43.5).

³ Acte pour la pose d'une endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique descendante référencé sous le chapitre « dilatation intraluminale et pose de prothèse de l'aorte thoracique » (04.03.01.02) (CCAM – version 43.5).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

❶ Données fournies lors de la demande d'inscription

Dans son avis relatif à la demande d'inscription de la prothèse vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID du 6 mai 2014, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA III par rapport à l'intervention en deux temps chirurgicaux, par la technique de la trompe d'éléphant conventionnelle ainsi qu'une ASA IV par rapport aux techniques hybrides avec les prothèses actuelles. Les indications retenues étaient «le **traitement d'une dissection aiguë de l'aorte thoracique** avec remplacement de la crosse aortique au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale avec la technique de la «trompe d'éléphant renforcée (FET – Frozen Elephant Trunk)»

Cet avis était argumenté à l'aide de 2 études :

- une étude de faisabilité Hybrid-001 pour laquelle le rapport d'étude a été fourni chez 34 patients suivis à 1 an,
- une étude de suivi post-commercialisation pour laquelle le rapport d'étude intermédiaire a été fourni chez 36 patients suivis à 1 mois.

Le renouvellement d'inscription était subordonné à la transmission des résultats d'un registre français de tous les patients traités en conditions réelles d'utilisation.

L'objectif de ce registre est d'évaluer l'intérêt la morbi-mortalité, notamment malperfusion viscérales, complications neurologiques, rénales.

La Commission souhaitait disposer de plus des données à moyen et long terme permettant d'évaluer d'une part l'étanchéité du polyester et d'autre part l'évolutivité de l'endoprothèse aortique thoracique dans le temps (absence d'endofuite de type 1 et 3).

❷ Données fournies lors de la première demande de modification des conditions d'inscription

Dans son avis relatif à la demande d'extension d'indication thérapeutique de la prothèse vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID du 9 février 2016, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant. Cet avis était argumenté à l'aide les résultats définitifs de l'étude de suivi post-commercialisation à 1 an.

Les données non spécifiques suivantes étaient fournies :

- le rapport d'évaluation d'E-VITA OPEN PLUS publié par le National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE⁴ en décembre 2013,
- les recommandations⁵ de l'European Association for Cardio Thoracic Surgery, relatives à l'utilisation de la trompe d'éléphant renforcée.

Les nouvelles données spécifiques soumises étaient les suivantes :

- Les résultats de l'étude rétrospective monocentrique de Shrestha⁶ et al,
- Les résultats de la revue systématique de la littérature de Lin⁷ et al, a inclus des patients ayant une dissection aigue de l'aorte thoracique de type A. Cette indication ne faisant pas l'objet de la demande d'extension d'indication thérapeutique, cette analyse n'avait pas été retenue.

⁴ National Institute for Clinical Excellence. Endovascular The E-vita open plus for treating complex aneurysms and dissections of the thoracic aorta London: NICE; 2014 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14344/66092/66092.pdf>.

⁵ Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 May;47(5):759-6

⁶ Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, Fleissner F, Kaufeld T, Koigeldiyev N, Umminger J, Ius F, Haverich A, Martens A The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:1286-93

⁷ Lin HH, Liao SF, Wu CF, Li PC, Li ML. Outcome of frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection: as systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Apr;94(16)

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques disponibles se composent des données déjà soumises lors de la première demande d'extension d'indication⁸ :

- Le rapport d'évaluation d'E-VITA OPEN PLUS publié par le National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE⁹ en décembre 2013,
- Les recommandations¹⁰ de l'European Association for Cardio Thoracic Surgery, relatives à l'utilisation de la trompe d'éléphant renforcée.
- Les résultats de l'étude rétrospective monocentrique de Shrestha⁵ et al,

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques se composent des données déjà soumises lors des évaluations précédentes et qui ne seront pas décrites à nouveau dans cet avis :

- une étude de faisabilité Hybrid-001 pour laquelle le rapport d'étude a été fourni chez 34 patients suivis à 1 an décrite dans l'avis d'inscription¹¹,
- Les résultats de l'étude post-inscription chez 50 patients suivis à 1 an (rapport d'étude) déjà analysée lors de la première demande d'extension d'indication⁸,
- les résultats d'une étude rétrospective, monocentrique de Lus¹² et al comparant 3 prothèses hybrides avec un suivi de 42 ± 37 mois :
 - La prothèse hybride sur mesure Chavan-Haverich (Curative, GmbH) implantée chez 66 patients (non commercialisée),
 - La prothèse hybride E-VITA OPEN (Jotec GmbH) implantée chez 30 patients,
 - La prothèse hybride THORAFLEX HYBRID (Vascutek, UK) implantée chez 35 patients,L'étude Shrestha¹³ et al (2016), nouvelle publication analysant par type de pathologie des patients suivi dans le centre de Hanovre est fournie dans ce dossier.

L'étude rétrospective monocentrique de Shrestha et al publiée en 2016 avait pour objectif de rapporter les résultats périopératoires et à moyen terme des 100 premiers patients (65 hommes, âge moyen 59 ± 14 ans) ayant une pathologie de l'arche aortique ainsi que de l'aorte descendante et chez lesquels THORAFLEX HYBRID a été implantée dans le centre de Hanovre entre avril 2010 et octobre 2014.

- 37 patients avaient une dissection aortique aigüe (36 deBakey type I et 1 deBakey type III)
- 31 patients avaient une dissection aortique chronique (24 type A et 7 type B)
- 32 patients avaient un anévrisme.

Les données de 57 patients étaient collectées de manière prospective, les données de 34 patients sont issues de l'essai chez 34 patients réalisés pour l'obtention du marquage CE et 19 patients étaient issus du registre de suivi post-commercialisation. L'analyse était réalisée de manière rétrospective.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

⁸ Avis de la Commission du 09 février 2016 relatif à THORAFLEX HYBRID, prothèse cardiovasculaire hybride. HAS ; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/thoraflex_hybrid.pdf

⁹ National Institute for Clinical Excellence. Endovascular The E-vita open plus for treating complex aneurysms and dissections of the thoracic aorta London: NICE; 2014 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14344/66092/66092.pdf>.

¹⁰ Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 May;47(5):759-6

¹¹ Avis de la Commission du 06 mai 2014 relatif à THORAFLEX HYBRID, prothèse cardiovasculaire hybride. HAS ; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/thoraflex_hybrid_06_mai_2014_4571_avis.pdf

¹² Lus F, Fleissner F, Pichlmaier M, Karck M, Martens A, Haverich A, Shrestha M. Total aortic arch replacement with the frozen elephant trunk technique: 10-year follow-up single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):949-57.

¹³ Shrestha M, Kaufeld T, Beckmann E, Fleissner F, Umminger J, Abd Alhadi F, Boethig D, Krueger H, Haverich A, Martens A. Total aortic arch replacement with a novel 4-branched frozen elephant trunk prosthesis: Single-center results of the first 100 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jul;152(1):148-159.e1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Tous	Dissection aiguë	Dissection chronique	Anévrisme	P
Patients (n)	100	37	31	32	
Sexe (Male (n, %))	65 (65 %)	28 (76 %)	20 (65 %)	17 (53 %)	NS
Age (Ans)	62 (49-70)	55 (47-68)	53 (43-67)	68 (61-75)	0,0001
Syndrome de Marfan (n, %)	12 (12 %)	5 (14 %)	7 (23 %)	0 (0 %)	0,021
Antécédents de chirurgie (n, %)	28 (28 %)	1 (3 %)	23 (74 %)	4 (13 %)	<0,0001
Insuffisance rénale (n, %)	17 (17 %)	5 (14 %)	6 (19 %)	6 (19 %)	NS
Malperfusion (n, %)	11 (11 %)	10 (27 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0,0004

Les patients avec un anévrisme étaient significativement plus âgés que les patients ayant une dissection chronique ou aiguë.

Les données opératoires sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données opératoires en fonction des pathologies traitées

	Tous	Dissection aiguë	Dissection chronique	Anévrisme	P
Durée de l'intervention (min)	367 ± 80	391 ± 62	398 ± 90	310 ± 57	< 0,0001
Durée CEC (min)	243 ± 61	267 ± 46	250 ± 67	206 ± 54	< 0,0001
Durée ischémie cardiaque (min)	101 ± 65	130 ± 60	95 ± 65	75 ± 59	0,013
Distal HCA time (min)	47 (36-61)	47 (36-64)	58 (44-72)	40 (34-54)	0,0034
HCA temps (°C)	25 (24-26)	25 (22-26)	25 (24-26)	25 (25-26)	NS
SACP time (min)	98 (77-115)	104 (89-132)	102 (87-118)	84 (57-100)	0,0002
Chirurgie aortique cœur battant n (%)	47 (47 %)	14 (38 %)	16 (52 %)	17(53 %)	NS
Procédures concomitantes n (%)	54 (54 %)	27(73 %)	14 (45 %)	13 (42 %)	0,017
Bentall	11	5	5	1	
Valve sparing root	30	21	4	5	
«bypass grafting des artères coronaires »	12	4	2	6	
remplacement/repair de la valve mitrale	3	1	1	1	
Remplacement de la valve aortique	3	0	1	2	
Autres	3	1	2	0	
Produits sanguins :					
Packed RBC (U)	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (5.5-10)	6.0 (3.5-9.0)	5.0 (3.8-6.0)	0.024
Plaquettes (U)	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (3.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	NS
Plasma frais congelé (U)	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (6.0-10)	6.0 (6.0-10)	4.5 (4.0-6.0)	0.002

HCA : arrêt circulatoire en hypothermie

SACP : perfusion cérébrale sélective antérograde

Les résultats post opératoires sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats post opératoires

	Tous	Dissection aiguë	Dissection chronique	Anévrisme	P
Ventilation (jours)	1,0 (0,6-3,7)	2,8 (0,8-6,0)	0,9 (0,5-3,7)	0,7 (0,5-1,1)	0,0014
Ventilation prolongée (n, %)	29 (29 %)	16 (43 %)	9 (29 %)	4 (13 %)	0,020
Re-thoracotomie pour hémorragie (n, %)	10 (10 %)	6 (16 %)	3 (10 %)	1 (3 %)	NS
AVC (n, %)	9 (9 %)	5 (14 %)	3 (10 %)	1 (3 %)	NS
Paraparésie (n/%)	7 (7 %)	3 (8%)	2 (7 %)	2 (6%)	NS
Paralysie récurrente du nerf (n, %)	25 (25 %)	8 (22 %)	12 (39 %)	5 (14%)	0,049
Insuffisance rénale aiguë (n, %)	30 (30 %)	12 (32 %)	12 (39 %)	6 (20 %)	NS
Dialyse (n, %)	14 (14 %)	4 (11 %)	7 (23 %)	3 (9 %)	NS
Dialyse après sortie de l'hôpital (n, %)	8 (8 %)	3 (8 %)	3 (10 %)	2 (6 %)	NS
Durée de séjour hospitalier (jours)	17 (12-27)	16 (11-27)	20 (15-31)	15 (11-22)	NS
Mortalité péri-opératoire (n, %)	7 (7 %)	3 (8 %)	1 (3 %)	3 (9 %)	NS

Les causes des 7 décès périopératoires (mortalité à 30 jours et intra-hospitalière) étaient les suivantes :

- 1 embolie pulmonaire
- 1 hémorragie intracérébrale
- 2 insuffisances cardiaque (la technique du cœur battant n'était pas utilisée)
- 1 sepsis
- 1 œdème cérébral
- 1 accident vasculaire cérébral

Le taux de survie était de 81 (81 %) avec une durée de suivi de $3,1 \pm 1,4$ ans.

Les résultats durant le suivi sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats durant le suivi

	Tous	Dissection aiguë	Dissection chronique	Anévrisme	P
Patients suivis (n, %)	93 (93 %)	34 (92 %)	30 (97 %)	29 (91 %)	
Suivi (ans)	2,7 (1.8-4.6)	2,7 (2.0-4.7)	2,7 (1.7-4.5)	2,5 (1.7-4.6)	NS
Décès après sortie de l'hôpital (n, %)	12 (13 %)	3 (9 %)	4 (13 %)	5 (17 %)	NS
Ré-intervention aortique (n, %)	22 (22 %)	3 (8 %)	9 (29 %)	10 (31 %)	0.036
Délai jusqu'à réintervention (mois)	7.3 ± 5.3	8.6 ± 7.8	8.3 ± 3.8	5.5 ± 5.9	NS
Chirurgie ouverte	9 (9 %)	1 (3 %)	4 (13 %)	4 (13 %)	NS
Thoraco-abdominale	2	0	0	2	
Aorte descendante	3	1	2	0	
Abdominale/iliaque	2	0	2	0	
Autres	2	0	0	2	
Chirurgie endovasculaire	13 (13 %)	2 (5 %)	5 (16 %)	6 (19 %)	NS
Suivi angioscanner (n, %)	75 (81 %)	28 (82 %)	26 (87 %)	21 (72 %)	0.36

- Thrombose de la fausse lumière

Une thrombose de la fausse lumière était définie comme une thrombose > 80 % ou une oblitération.

Pour le segment A (partie stentée), la courbe de Kaplan-Meier est terminée à 19 mois, et met en évidence une thrombose de la fausse lumière chez tous les patients ayant une dissection chronique ou aigue.

L'incidence des endofuites de type IB après implantation d'une prothèse THORAFLEX HYBRID chez les patients traités pour anévrisme était de 13/32 (41 %) en post-opératoire.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère rétrospectif et monocentrique exposant notamment à des biais de sélection des patients.

Étude en cours

Le registre EPI-FLEX demandé dans le cadre de l'étude post-inscription est en cours de mise en place et a reçu l'approbation du CCTIRS en juillet 2015. La période d'inclusion a débuté le 4 avril 2016, la fin du suivi à court terme est prévue au 1^{er} trimestre 2019.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Depuis leur commercialisation en novembre 2012, 1 631 prothèses cardiovasculaires hybrides THORAFLEX HYBRID ont été commercialisées.

À ce jour, aucun évènement n'a été enregistré en France.

EUROPE	2011	2012	2013	2014	2015	2016*	TOTAL
Nombre d'unités vendues	-	44	281	479	640	187	1 631
Résumé des données de matériovigilance							
Nombre total d'événements rapportés	-	0	1	3	2	1	7

* Données à fin Mars 2016

En Europe, les événements rapportés étaient une paraplégie (3 événements rapportés), une rupture du câble de largage (1 événement rapporté), une défaillance multi-organes (1 événement rapporté), une tamponnade cardiaque (1 événement rapporté) et 1 endofuite.

INTERNATIONAL	2011	2012	2013	2014	2015	2016*	TOTAL
Nombre d'unités vendues	-	-	18	29	98	12	157
Résumé des données de matériovigilance							
Nombre total d'événements rapportés	-	0	0	0	1	0	1

* Données à fin Mars 2016

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données sont nécessaires afin d'évaluer la morbi-mortalité de cette prothèse hybride dans les dissections aiguës ou chroniques et les anévrismes à long terme. De plus des données à long terme permettant d'évaluer d'une part l'étanchéité du polyester et d'autre part l'évolutivité de l'endoprothèse aortique thoracique dans le temps (absence d'endofuite de type 1 et 3) sont nécessaires.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 1 nouvelle étude observationnelle chez 100 patients dont 34 patients inclus dans l'étude réalisée pour l'obtention du marquage CE, 19 patients issus du registre post-commercialisation ainsi que les données de 57 nouveaux patients est fournie. Les données fournies décrivent les résultats en fonction des pathologies traitées.

La Commission considère que les données fournies montrent l'intérêt de la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID dans les dissections chroniques et les anévrismes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique varie suivant la pathologie concernée, le segment de l'aorte thoracique concerné, la sévérité de la pathologie et son évolution.

Le cadre de l'utilisation de ces prothèses est constitué par la prise en charge des lésions de la crosse aortique et de l'aorte thoracique descendante.

Trois techniques chirurgicales sont disponibles pour la prise en charge de ces lésions :

- La technique de référence pour la prise en charge de ces lésions est la technique dite « de la trompe d'éléphant » réalisée en deux temps opératoires. Dans un premier temps, sous circulation extracorporelle avec arrêt circulatoire et perfusion cérébrale après sternotomie médiane une prothèse est mise en place afin de remplacer la crosse aortique. L'extrémité distale de la prothèse flotte dans la lumière aortique. Le deuxième temps opératoire vise à remplacer l'aorte thoracique descendante par une intervention sous circulation extracorporelle partielle par thoracotomie environ 4 à 6 semaines après la première intervention. La méta-analyse réalisée par le NICE en 2013 rapporte un taux de mortalité hospitalière de 8,5 % pour la première intervention et de 8,0 % pour la deuxième intervention. De plus seulement environ 45 % des patients entreprendront la seconde procédure (dont 3 à 13 % décéderont entre les 2 temps opératoires).

Le deuxième temps opératoire peut être effectué par voie endovasculaire avec la mise en place d'une endoprothèse aortique thoracique par voie fémorale. L'endoprothèse est introduite dans la prothèse en polyester. Les risques associés à cette technique sont les fuites (l'endoprothèse n'étant pas fixée dans la prothèse) ainsi que l'usure par les stents de l'endoprothèse du polyester de la prothèse.

- L'utilisation des prothèses hybrides est une technique permettant de traiter les lésions de la crosse aortique étendue à l'aorte descendante en un seul temps opératoire. L'utilisation de THORAFLEX HYBRID est réalisée néanmoins, comme la technique de la trompe d'éléphant conventionnelle, sous circulation extra corporelle avec arrêt circulatoire, avec une protection cérébrale. La technique utilisée dite « de la trompe d'éléphant renforcée » en 1 temps opératoire consiste tout d'abord à la mise en place de l'endoprothèse par voie antérograde jusqu'à ce que son extrémité distale soit en regard d'une zone saine d'aorte descendante après résection de la crosse aortique puis la prothèse est mise en place.
- La dernière technique implique une dérivation des troncs supraaortiques sur l'aorte ascendante par l'intermédiaire d'un tube prothétique. Une endoprothèse aortique thoracique est mise en place par voie fémorale dans un deuxième temps. Les experts ont souligné les taux importants d'accidents vasculaires cérébraux rapporté avec cette technique. La méta-analyse réalisée par le NICE en 2013 rapporte des taux d'AVC de 8,1 % à l'issue de la première opération et de 3,7 % après. Cette technique est utilisée actuellement dans des cas particuliers.

La Commission estime que des prothèses hybrides, dont THORAFLEX HYBRID a un intérêt dans la stratégie thérapeutique des lésions de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoraciques.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données spécifiques fournies montrent l'intérêt de la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID dans la réalisation d'un seul geste opératoire, évitant ainsi une seconde procédure par thoracotomie ainsi que la morbidité associée à cette procédure.

La commission souligne néanmoins le peu de données sur la pratique française, ainsi que l'absence de données à long terme.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

La dissection se caractérise par le développement d'une membrane de dissection, séparant la vraie lumière d'un faux chenal (aspect en double cylindre). Elle représente une urgence médico-chirurgicale dont la mortalité et la morbidité sont élevées. En effet, 40 % des patients ayant une dissection vont décéder immédiatement, puis 1 % par heure et 5 à 20 % décéderont après la chirurgie. A 5 ans, 50 % à 70 % des patients ayant effectués une chirurgie seront en vie¹⁴.

¹⁴ Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. Circulation. 2010;121:e266-e369

Les dissections et les anévrismes de l'aorte thoracique sont des pathologies graves à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 abdominale¹⁵.

La prévalence annuelle moyenne des dissections aortiques est de 0,5 à 2,95/100 000 personnes. 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 %). Vingt-cinq pourcent se situent au niveau de l'aorte descendante et 15 % sur l'aorte horizontale²⁶. L'incidence des dissections aiguës serait comprise entre 2 à 3,5/100 000 personnes par an.

04.2.3. IMPACT

Les prothèses hybrides sont utilisées dans traitement des pathologies de l'aorte thoracique (dont les dissections) impliquant les lésions extensives de la crosse aortique impliquant l'aorte thoracique descendante. Ces prothèses permettent en une seule étape selon la technique de la trompe d'éléphant de traiter les lésions extensives de l'aorte thoracique.

Deux prothèses hybrides sont disponibles sur le marché : E-VITA OPEN PLUS et THORAFLEX HYBRID.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les prothèses hybrides ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies de l'aorte thoracique.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu pour la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans le traitement des dissections chroniques et des anévrismes en remplacement de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoracique descendante au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale dite de la «trompe d'éléphant renforcée (FET – Frozen Elephant Trunk)».

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La chirurgie cardiaque fait partie des activités de soins soumises à autorisation (article R. 6122-25 du Code de la santé publique [CSP]), et qui relèvent d'un schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS) (article D. 6121-11 du CSP). Les décrets du 24 janvier 2006

¹⁵ National Institute of Clinical Excellence. A systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety relating for the use of endovascular stent-graft placement in the treatment of thoracic aortic disease. NICE ; 2005

(décrets n° 2006-77 et 2006-78) précisent les conditions d'autorisation des activités de soins de chirurgie cardiaque (conditions d'implantation et conditions techniques de fonctionnement).

En plus de tous les moyens requis pour la pratique de la chirurgie cardiaque la pose d'une prothèse hybride nécessite :

- d'informer les patients des avantages et les inconvénients des deux techniques et des incertitudes à long terme, et l'évolutivité possible de la prothèse hybride. Pour permettre un choix éclairé impliquant le patient, une notice d'information au patient doit être mise à leur disposition.
- L'environnement opératoire suivant : la pose d'une prothèse hybride doit être envisagée par une équipe médicale pluridisciplinaire regroupant des activités chirurgicale, radiologique, cardiologique au sein d'équipe ayant l'habitude de gestes combinés qu'ils soient interventionnels notamment des pathologies de l'aorte thoraco-abdominale ou de chirurgie classique. Ce centre doit avoir une pratique régulière de la chirurgie cardiovasculaire, des thérapeutiques cardiovasculaires et des explorations radiologiques à visée cardiovasculaire.

La salle où se déroule la pose doit répondre à des critères de qualité chirurgicale permettant une intervention majeure. Le bloc opératoire doit être équipé d'amplificateur de brillance ou d'arceau de radiographie afin de contrôler le positionnement de l'endoprothèse. Au besoin, un guide métallique doit être mis en place avant l'intervention dans le vrai-chenal afin d'assurer le bon placement de l'endoprothèse dans celui-ci.

- L'assistance d'un médecin tuteur est recommandée pour la mensuration et la pose des premiers implants.
- La surveillance clinique et radiologique du patient est obligatoire à long terme. En son absence le traitement ne peut pas être considéré comme complet. Cette surveillance est sous la responsabilité de l'implanteur selon un calendrier précis dont le patient aura été informé. Les examens radiologiques se dérouleront conformément aux recommandations du «Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale».

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

La seule autre prothèse hybride inscrite sur la LPPR est la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Compte tenu des données disponibles, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu de la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID par rapport à la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de THORAFLEX HYBRID à la transmission des résultats d'un registre national français de tous les patients traités en conditions réelles d'utilisation.

L'objectif de ce registre est d'évaluer l'intérêt la morbi-mortalité la mortalité, la morbidité notamment malperfusion viscérales, complications neurologiques, rénales.

De plus des données à long terme permettant d'évaluer d'une part l'étanchéité du polyester et d'autre part l'évolutivité du de l'endoprothèse aortique thoracique dans le temps (absence d'endofuite de type 1 et 3) sont nécessaire.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge actuellement (15 mars 2020) définie à la LPPR pour le dispositif THORAFLEX HYBRID.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant une dissection chronique ou un anévrisme de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoracique descendante et pour lesquels une prothèse hybride peut être utilisée.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les indications retenues.

Le nombre de diagnostics principaux (CIM 10) issus des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)¹⁶ pour les années 2013 - 2015 est le suivant :

Code 10	CIM	Libellé de l'acte associé	Nombre de séjours 2013	Nombre de séjours 2014	Nombre de séjours 2015
I710		Dissection de l'aorte (toute localisation)	2 795	2 725	2 946
I712		Anévrisme aortique thoracique, sans mention de rupture	2 901	3 009	3 109
I711		Anévrisme aortique thoracique, rompu	262	267	316

Selon les experts l'absence d'acte spécifique de pose de ces prothèses oblige les praticiens à coder la mise en place de cette prothèse en associant les actes suivants :

Le « Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale sans remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC » (code DGKA 001) associé à la « Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée » (code DGLF003).

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2013 à 2015 est la suivante :

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	2013	Nombre (public + privé) 2014	2015
DGKA001	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale sans remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	399	406	478

Selon les experts la population cible dans l'ensemble des indications est compris entre 100 et 200 patients par an.

Aucune donnée ne permet d'estimer le pourcentage de dissection chronique traitée parmi l'ensemble des dissections ainsi que le pourcentage de patients traités par anévrisme.

La Commission évalue la population cible concernée par cette demande d'inscription est environ de 100 et 200 patients par an.

¹⁶ www.atih-sante.fr