

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 avril 2017

Faisant suite à l'examen du 21/03/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/04/2017

CONCLUSIONS**VIATORR, endoprothèse couverte intra-hépatique**

Demandeur : W.L. GORE & Associés, SARL (France)

Fabricant : W.L. GORE & Associates, Inc. Medical Products Division (États-Unis)

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

Indications retenues :	Traitement des complications de l'hypertension portale dans les situations suivantes : - hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires. - mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie, des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique
Service Attendu / Rendu (SA/SR) :	- <u>Servi Rendu</u> suffisant pour le renouvellement d'inscription dans le traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires. - <u>Service Attendu</u> suffisant pour la modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR dans le traitement des complications de l'hypertension portale par la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou

	endoscopique en raison : - l'intérêt thérapeutique du produit et sa place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des complications de l'hypertension portale, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie et de ses complications qui engagent le pronostic vital. La Commission considère que l'utilisation des nouvelles références à expansion contrôlée ne modifie pas le service attendu.
Comparateur(s) retenu(s) :	Endoprothèses non couvertes
Amélioration du SA/SR :	- Traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires : ASR III de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR y compris pour les références à expansion contrôlée / aux endoprothèses non couvertes - Traitement des complications de l'hypertension portale par la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique : ASA III de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR y compris pour les références à expansion contrôlée / aux endoprothèses non couvertes.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Nouvelles données disponibles - Non spécifiques ▪ Rapport d'évaluation relatif à la révision des implants endovasculaires dits « stents » aortique, rénal, iliaque ou fémoral. ▪ L'étude contrôlée, randomisée multicentrique (10 centres français) en ouvert de Perarnau et al, réalisée dans le cadre d'un STIC avait pour objectif de comparer les endoprothèses couvertes aux endoprothèses non couvertes chez des patients cirrhotiques pour lesquels une indication de TIPS a été posée (récidive hémorragique après échec des traitements, ascite réfractaire). 62 patients ont été inclus et suivis à 1 an - Spécifiques ▪ Données de matériovigilance ▪ L'étude de García-Pagán et al/ contrôlée, randomisée, prospective comparait les résultats du traitement conventionnel à la mise en place d'un TIPS précoce chez des patients à haut risque de récurrence (patients ayant une cirrhose avec des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes, Child-Pugh C (C10 à C13) ou Child B avec un saignement actif à l'endoscopie). 63 patients étaient randomisés. Le suivi moyen dans le groupe traitement conventionnel était de 10,6 ± 9,9 mois et de 14,6 ± 8,4 mois dans le groupe TIPS précoce. ▪ L'étude Bureau et al/ contrôlée, randomisée multicentrique (4 centres Français) avait pour objectif de comparer l'efficacité du TIPS réalisé avec l'endoprothèse VIATORR à des paracentèses associées à la perfusion d'albumine chez des patients ayant une cirrhose et une ascite réfractaire (patients ayant eu au moins 2 paracentèses avec un intervalle de 3 semaines). 137 patients étaient inclus avec une durée médiane de suivi de 365 jours [31-483].

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'implantation de l'endoprothèse doit être réalisée dans des centres possédant un plateau technique de radiologie vasculaire et interventionnelle avec des opérateurs entraînés aux actes radiologiques d'intervention hépatique, y compris les procédures TIPS, et disposant d'un environnement médico-chirurgical hépato-gastro-entérologique.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Au maximum 2 000 patients (calcul comprenant sans distinction les différentes indications)

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications dans le traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires.

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).

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'ajout de nouvelles références ainsi que la demande d'extension d'indication dans la mise en place d'un TIPS précoce chez les patients à haut risque de récurrence hémorragique (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique .

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

- Références inscrites sur la LPPR

Références inscrites sur la LPPR	Diamètre interne endoprothèse (mm)	Longueur couverte endoprothèse (cm)	Longueur non couverte endoprothèse (cm)
PT084275	8	4	2
PT085275	8	5	2
PT086275	8	6	2
PT087275	8	7	2
PT088275	8	8	2
PT104275	10	4	2
PT105275	10	5	2
PT106275	10	6	2
PT107275	10	7	2
PT108275	10	8	2

- Nouvelles références

Nouvelles références	Diamètre interne endoprothèse (mm)	Longueur couverte endoprothèse (cm)	Longueur non couverte endoprothèse (cm)
PT8104275	8-10	4	2
PT8105275	8-10	5	2
PT8106275	8-10	6	2
PT8107275	8-10	7	2
PT8108275	8-10	8	2

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

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

- « Traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires »
- « Traitement des complications de l'hypertension portale par la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique) »

Les contre-indications de l'endoprothèse VIATORR sont les suivantes :

- Insuffisance cardiaque congestive
- Polykystose hépatique ou malignité hépatique
- Insuffisance hépatique sévère
- Encéphalopathie hépatique sévère
- Occlusion caverneuse de la veine porte ou thrombose de la veine splénique
- Infection systémique, infection hépatobiliaire, infection du liquide d'ascite ou péritonite bactérienne actives avérées ou suspectées

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Le compareur revendiqué est les endoprothèses non couvertes.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'endoprothèse intrahépatique VIATORR a été évaluée pour la première fois par la Commission en date du 12 juillet 2006¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 25 juin 2007² (JO du 13 juillet 2007).

La dernière demande de renouvellement d'inscription de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR par la Commission date du 15 mai 2012³. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 30 octobre 2012⁴ (Journal officiel du 06 novembre 2012).

La date de fin de prise en charge de l'endoprothèse VIATORR était fixée au 30 mai 2017.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le LNE/GMED (n°0459), France

¹ Avis de la Commission du 12/07/2006 relatif à VIATORR, endoprothèse intra-hépatique. HAS ; 2006. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020506.pdf>

² Arrêté du 25 juin 2007 relatif à l'inscription de l'endoprothèse intra-hépatique VIATORR TIPS de la société WL Gore et associés 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, publié au Journal Officiel de la République Française le 03 juillet 2007. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000467776

³ Avis de la Commission du 15/05/2012 relatif à VIATORR, endoprothèse intra-hépatique. HAS ; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/viatorr_tips-15_mai_2012_4156_avis.pdf

⁴ Arrêté du 30 octobre 2012 relatif au renouvellement d'inscription de l'endoprothèse intra-hépatique VIATORR de la société WL Gore et associés SARL et à la radiation de certaines de ses références 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, publié au Journal Officiel de la République Française le 06 novembre 2012. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000026581893&fastPos=2&astReqId=1737520577&oldAction=rechExpTexteJorf>

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse VIATORR pour shunt portosystémiques intra-hépatiques transjugulaires (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ou TIPS) se compose d'une endoprothèse implantable et d'un cathéter d'administration percutanée.

Description des références inscrites sur la LPPR

VIATORR TIPS est composée d'une endoprothèse en nitinol (nickel-titane) auto-extensible électropoli, couverte d'un greffon de polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE) à perméabilité réduite. L'endoprothèse se divise en deux parties fonctionnelles : une partie intra-hépatique couverte d'un greffon et une partie portale non couverte. L'interface entre les parties couverte et non couverte se repère par un anneau marqueur radio-opaque en or. Un autre marqueur radio-opaque en or se trouve à l'extrémité du dispositif.

Description des nouvelles références

L'endoprothèse VIATORR TIPS à expansion contrôlée est identique à l'endoprothèse VIATORR TIPS avec la fonctionnalité supplémentaire d'une expansion contrôlée durant le déploiement.

L'expansion contrôlée est assurée par une gaine expansible à ballonnet, appelée gaine pour expansion contrôlée, au niveau de la section couverte de l'endoprothèse. Cette fonctionnalité permet d'ajuster par ballonnet le diamètre de l'endoprothèse et de maintenir le diamètre de référence souhaité.

L'ajustement du diamètre de référence de l'endoprothèse auto-expansible au cours de la procédure à l'aide du ballonnet permet à l'opérateur de vérifier le gradient de pression portosystémique durant l'intervention en lien avec le diamètre souhaité de l'endoprothèse, sans nécessiter d'un choix préopératoire du diamètre de l'endoprothèse (8 vs. 10 mm). Le cas échéant, ce système permet également d'éviter la pose d'un liner (endoprothèse couverte) qui peut être nécessaire dans certains cas afin de réduire le diamètre du TIPS.

La demande d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) ne concerne que l'endoprothèse VIATORR. La demande d'inscription sur la LPPR ne concerne pas le système de pose.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

VIATORR est une endoprothèse pour anastomose portosystémique intrahépatique² par voie transjugulaire (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ou TIPS).

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 45, 15/12/2016), l'acte associé à la pose de l'endoprothèse VIATORR est référencé sous le chapitre « Dérivation portale ».

Code	Libellé de l'acte
EHC002	Création d'un court-circuit portosystémique intrahépatique par pose d'endoprothèse, par voie transcutanée.

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 12 juillet 2006, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA III, dans le traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par ruptures de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires, sur la base de 10 études spécifiques de l'endoprothèse VIATORR :

- Six études^{5,6,7,8,9,10} non comparatives incluant au total 442 patients et ayant en moyenne, une durée de suivi de plus de 12 mois. Les indications étaient l'hémorragie œsophagienne récidivante et l'ascite réfractaire dans environ 95 % des cas.
- Quatre études^{11,12,13,14} comparant les résultats obtenus au moyen d'une endoprothèse non couverte à ceux de l'implantation de VIATORR. Au total, VIATORR a été implanté chez 305 patients.

Au vu des données fournies, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau III de l'endoprothèse VIATORR par rapport aux endoprothèses non couvertes.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 15 mai 2012, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR III par rapport aux endoprothèses non couvertes, dans des indications identiques à celles retenues lors de l'inscription. Quatre nouvelles études comparatives et une métaanalyse étaient fournies :

- 2 études comparant VIATORR aux endoprothèses non couvertes :
 - L'étude Bureau¹⁵ et *al* comparative, contrôlée, randomisée comparant la perméabilité ainsi que les résultats cliniques de VIATORR aux endoprothèses non couvertes chez des patients cirrhotiques ayant une hémorragie digestive ou une ascite réfractaire. Entre 2000 et 2002, 80 patients étaient inclus, 36 patients étaient suivis à 2 ans.

⁵ Hausegger KA, Karnel F, Georgieva B, Tauss J, Portugaller H, Deutschmann H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the VIATORR expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Mar; 15(3):239-48.

⁶ Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G et al. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):820-30.

⁷ Maleux G, Pirenne J, Vaninbroux J, Aerts R, Nevens F. Are TIPS stent-grafts a contraindication for future liver transplantation? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004 Mar-Apr;27(2):140-2.

⁸ Charon JP, Alaeddin FH, Pimpalwar SA, Fay DM, Olliff SP, Jackson RW et al. Results of a Retrospective Multicenter Trial of the VIATORR Expanded Polytetrafluoroethylene-covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Nov;15(11):1219-30.

⁹ Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F et al. TIPS with Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent: Results of an Italian Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Aug;185(2):472-80.

¹⁰ Maleux G, Nevens F, Wilmer A, Heye S, Verslype C, Thijs M, et al. Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *Eur Radiol*. 2004; 14:1842-1850.

¹¹ Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karmel F, Hackl F, Gangl A et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology*. 2003 Oct; 38 (4):1043-50.

¹² Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C et al. Improved Clinical Outcome Using Polytetrafluoroethylene-Coated Stents for TIPS: Results of a Randomized Study. *Gastroenterology*. 2004; 126:469-475.

¹³ Barrio J, Ripoll C, Bañares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camúñez F et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol*. 2005 Jul; 55(1):120-4.

¹⁴ Tripathi, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterology & Hepatology*. 2006 ; 18:225-232.

¹⁵ Bureau et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int*. 2007 Aug;27(6):742-7

- L'étude Maleux¹⁶ et al/ rétrospective, comparative non randomisée menée dans 2 centres chez des patients ayant une cirrhose avec une ascite réfractaire. Le critère de jugement principal était le taux de survie à 1 an. 222 patients étaient inclus : 126 patients dans le groupe endoprothèse non couverte et 96 patients dans le groupe VIATORR.
- 1 étude et une métaanalyse comparant VIATORR aux endoprothèses couvertes
 - L'étude Saad¹⁷ et al/ rétrospective, comparative, monocentrique avait inclus 126 patients cirrhotiques ayant une ascite réfractaire ou une hémorragie variqueuse ayant eu un TIPS. L'objectif de cette étude était de comparer la perméabilité du TIPS avec pose de l'endoprothèse VIATORR à l'association d'une endoprothèse non couverte (WALLSTENT) et d'une endoprothèse couverte (FLUENCY). 93 patients ont été inclus dans le groupe VIATORR, 28 patients dans le groupe FLUENCY¹⁸ associé à WALLSTENT et 5 patients traités par l'association VIATORR/FLUENCY¹⁵. Le suivi était de 24 mois.
 - Une métaanalyse¹⁹ comparant la perméabilité ainsi que les résultats cliniques du TIPS avec pose d'une endoprothèse VIATORR à un TIPS avec pose d'une endoprothèse non couverte. La période de recherche était comprise entre 1950 et 2010. Six essais cliniques ont été retenus incluant au total 1 275 patients.

04.1.1.2. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

❶ Rapport d'évaluation relatif à la révision des implants endovasculaires dits « stents » aortique, rénal, iliaque ou fémoral.

En 2016, l'évaluation des performances et la tolérance des endoprothèses vasculaires réalisée par la HAS, a permis d'identifier les situations cliniques dans lesquelles leur utilisation est optimale. Pour le traitement ou la prévention des complications de l'hypertension portale, la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) est préconisée dans les situations cliniques suivantes :

- en cas d'ascite réfractaire,
- en cas d'hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit, en cas d'échec de la prévention secondaire bien conduite.
- de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique.

❷ L'étude contrôlée, randomisée multicentrique (10 centres français) en ouvert de Perarnau et al, réalisée dans le cadre d'un STIC avait pour objectif de comparer les endoprothèses couvertes aux endoprothèses non couvertes chez des patients cirrhotiques pour lesquels une indication de TIPS a été posée (récidive hémorragique après échec des traitements, ascite réfractaire).

Les principaux critères d'inclusion étaient des patients :

- âgées entre 18 et 75 ans,
- ayant une cirrhose diagnostiquée sur une biopsie antérieure ou sur les signes cliniques habituels ;
- nécessitant un TIPS conformément aux indications validées par la conférence de Bavéno IV, hors hémorragie aiguë non contrôlée ;
- score Child-Pugh < 12

¹⁶ Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, Mroue A, Le Moine O, Laleman W et al. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites : a retrospective cohort study. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2010, 73: 336-341.

¹⁷ Saad WE, Darwish WM, Davies MG, Waldman DL. Stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: specialized TIPS stent-graft versus generic stent-graft/bare stent combination. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1512-1520

¹⁸ L'indication spécifique du TIPS ne figure pas dans le marquage CE de cette endoprothèse.

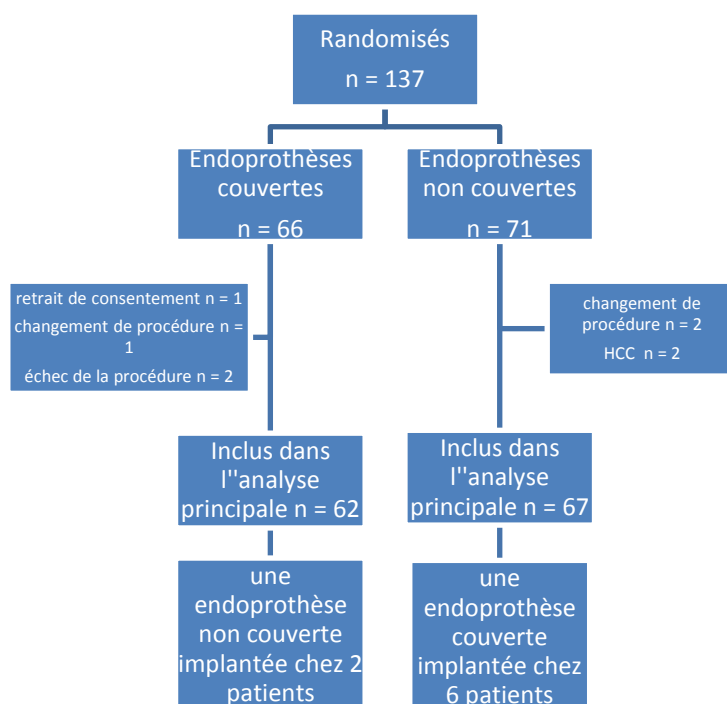
¹⁹ Zhiping Yang, Guohong Han, Qiong Wu, Xiaofei Ye, Zhichao Jin, Zhanxin Yin et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (2010) 1718-1725.

Les patients ayant une hypertension portale non cirrhotique, une thrombose porte, un carcinome hépatocellulaire, une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle pulmonaire, une polykystose hépatique, une dilatation des voies biliaires intrahépatique, une encéphalopathie hépatique spontanée récidivante ou une insuffisance artérielle hépatique étaient exclus.

Le critère de jugement principal était le dysfonctionnement du shunt à 1 an, défini par une remontée du gradient portosystémique ≥ 12 mmHg et/ou une réduction du calibre de l'endoprothèse ≥ 50 % sur la portographie.

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de complications précoces (≤ 1 mois), la récurrence des symptômes ayant justifiés le TIPS, le nombre et la durée des épisodes d'encéphalopathie hépatique et sa gravité, la mortalité.

Entre mars 2008 et juillet 2009, 137 patients étaient inclus : 66 dans le groupe endoprothèses couvertes et 71 dans le groupe endoprothèses non couvertes.



La durée médiane de suivi était de 23,6 mois [14,0 ; 24,1] dans le groupe endoprothèses couvertes et de 21,8 mois [5,7 ; 24,1] dans le groupe endoprothèses non couvertes.

Dans le groupe endoprothèse couverte VIATORR²⁰ a été implanté chez 40/62 patients.

Cent vingt-neuf patients étaient inclus dans l'analyse, 8 patients étaient perdus de vue à 1 mois.

- Dysfonctionnement du shunt

Au total, 144 dysfonctionnements du shunt étaient observés chez 71 patients : 29 patients dans le groupe endoprothèse couverte et 42 dans le groupe endoprothèse non couverte ont eu au moins un épisode de dysfonctionnement du shunt. Trente et un dysfonctionnements étaient réévalués : 6 étaient rejetés en raison d'une sténose < 50 % et 14 en raison d'une angiographie illisible. Au total, 124 dysfonctionnements étaient observés chez 71 patients. Durant les 2 ans de suivi, 29 patients ont eu au moins un dysfonctionnement du shunt dans le groupe endoprothèse couverte et 42 patients dans le groupe endoprothèse non couverte.

²⁰ Les endoprothèses non couvertes étaient les suivantes : LUMINEXX (Bard), PALMAZ GENESIS (Cordis), SMART (Cordis), WALLSTENT (Boston Scientific), ZILVER (Cook)

Les endoprothèses couvertes étaient les suivantes : FLUENCY seule (Bard) [1/62], FLUENCY + endoprothèses nue [19/62], VIATORR (Gore) [40/62]

Tableau 1 : Résultats du critère de jugement principal (étude Perarnau et al)

Dysfonctionnement du shunt	Endoprothèse couverte	Endoprothèse non couverte
A 1 an	31,5 %	53,8 %
A 2 ans	44,0 %	63,6 %
• Gradient de pression >12 mmHg (patients)	30	22
• Sténose (patients)	15	57

Le risque de dysfonctionnement du shunt était significativement plus élevé avec les endoprothèses non couvertes par rapport aux endoprothèses couvertes (HR : 0,60 [0.38-0.96] (p=0,03)).

Une reperméabilisation du TIPS avait été réalisée pour 28/45 (62,2 %) dysfonctionnements dans le groupe endoprothèse couverte ((utilisation de ballons (n = 8) et mise en place d'une nouvelle endoprothèse (n = 20)) et pour 57/79 (72,2 %) (utilisation de ballons (n = 20) et mise en place d'une nouvelle endoprothèse (n = 37)) dans le groupe endoprothèse nue.

Le taux de dysfonctionnement avec VIATORR était de 39,9 % à 2 ans.

– Encéphalopathie hépatique

Cinquante-six patients ont eu au moins un épisode d'encéphalopathie : 26 dans le groupe endoprothèse couverte et 30 dans le groupe endoprothèse non couverte. Le risque d'avoir au moins 1 encéphalopathie hépatique à 1 an était comparable entre les 2 groupes de traitement (HR 0,89 [0,53-1,49], p = NS).

– Complications et survie

Au total, 17 patients étaient décédés dans le groupe endoprothèse couverte et 19 dans le groupe endoprothèse nue.

Tableau 2 : Complications et survie rapportées dans l'étude Perarnau et al

	Endoprothèse couverte (n = 58)	Endoprothèse non couverte (n = 63)
Complications précoces	26 (22,4 %)	32 (34,9 %)
• Décès précoce	2	4
• Thrombose précoce	3	8
• Fièvre	6	3
• Hémopéritoine	1	1
• Sepsis	3	-
• Insuffisance rénale	3	-
• Hémobilie	-	1
• Migration du stent	-	1
• Hématome cervical	-	1
• Autre	9	10
Récidive (patients)		
• Ascites réfractaire	3/43	7/46
• Hémorragies	0/20	1/20
• Hydrothorax	1	0
Encéphalopathie hépatique (%)		
• > 1 épisode à 1 an	36,4%	40,9%
• > 1 épisode à 2 ans	44,6%	44,4%
• Durée d'un épisode (jour)	0.82	0,92
Survie à 1 an (estimation de Kaplan-Meier)	84,8 %	70,0 %
Survie à 2 ans (estimation de Kaplan-Meier)	70%	67,5%

Six patients ont été transplantés 2 dans le groupe endoprothèse couverte et 4 dans le groupe endoprothèse non couverte.

L'étude Bettinger²¹ et al rétrospective monocentrique non comparative avait pour objectif de d'évaluer la procédure, les complications après réalisation d'un TIPS. Cette étude était réalisée chez 389 patients, une endoprothèse couverte VIATORR était utilisée chez 184

²¹ Bettinger D, Schultheiss M, Boettler T, Muljono M, Thimme R, Rössle M. Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). Aliment Pharmacol Ther. 1 nov 2016;44(10):1051-61.

patients. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue. Les résultats sont exploratoires.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Huit études sont fournies dans le dossier :

- 2 études contrôlées randomisées :
 - L'étude Holster et al, comparant le TIPS au traitement endoscopique plus β -bloquant incluant 174 patients dans 12 centres en Hollande en prévention secondaire des hémorragies par rupture de varice œsophagienne ou gastrique,
 - L'étude Bureau et al comparant le TIPS réalisé avec l'endoprothèse VIATORR à des paracentèses associées à la perfusion d'albumine chez des patients ayant une cirrhose et une ascite réfractaire et incluant 137 patients dans 4 centres en France.
- 3 études comparatives et rétrospectives :
 - L'étude de Gaba²² et al monocentrique rétrospective avait pour objectif de rapporter les résultats cliniques de VIATORR (utilisée de 2004 à 2008) à une endoprothèse non couverte WALLSTENT (utilisée de 1998 à 2004) chez les patients ayant une cirrhose et une hémorragie (aigue, récente ou aigue (< 24 h), récente (> 24 h et < à 4 semaines, ou isolée (remontant à plus de 4 semaines) par rupture de varice réfractaire à un traitement pharmacologique ou endoscopique. Entre janvier 1998 et juillet 2010, 255 patients consécutifs dans un centre aux États-Unis ont été traités avec un TIPS et 128 patients (70 traités par VIATORR et 68 par WALLSTENT) ont été inclus dans l'étude.
 - L'étude Gaba²³ et al, rétrospective monocentrique avait pour objectif de comparer les résultats clinique du TIPS réalisé à l'aide de l'endoprothèse VIATORR à des ponctions itératives chez des patients cirrhotique avec des ascites réfractaires liées à une hypertension portale. Le critère de jugement principal était la survie globale. Entre août 2003 et décembre 2013, 150 patients étaient inclus dans l'étude : 70 dans le groupe VIATORR et 80 dans le groupe ponction itérative.
 - L'étude Sommer²⁴ et al rétrospective monocentrique comparative avait pour objectif de comparer les résultats angiographiques et cliniques du TIPS réalisé à l'aide de VIATORR à une endoprothèse nue chez des patients ayant subi un shunt porto-systémique et ayant une hémorragie réfractaire par rupture variqueuse ou une récurrence hémorragique ou une ascite réfractaire suite à une hypertension portale. 174 patients ont été inclus dans l'étude : 116 patients dans le groupe endoprothèse nue et 58 patients dans le groupe VIATORR.

Les durées moyennes de suivi dans le groupe endoprothèse nue étaient les suivantes :

- suivi angiographique : $340,1 \pm 413,8$ (2-1997)
- suivi clinique : $466,3 \pm 670,1$ (0-3208).

Les durées moyennes de suivi dans le groupe endoprothèse VIATORR étaient les suivantes :

- suivi angiographique : $440,4 \pm 474,5$ (6-1879) jours
- suivi clinique : $617,5 \pm 642,7$ (2-2700) jours

Les résultats de ces études étant exploratoire, celles-ci n'ont pas été retenues.

- 3 études rétrospectives
 - L'étude Weber²⁵ et al bicentrique (2 centres aux États-Unis) avait pour objectif d'évaluer la perméabilité à long terme et les taux de récurrences symptomatiques après un TIPS réalisé à l'aide d'une endoprothèse couverte de ePTFE et de déterminer le

²² Gaba RC, Omene BO, Podczewinski ES, Knuttinen MG, Cotler SJ, Kallwitz ER, et al. TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period. J Vasc Interv Radiol. févr 2012;23(2):227-35.

²³ Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. Clin Radiol. mai 2015;70(5):e51-57

²⁴ Sommer CM, Gockner TL, Stampfl U, Bellemann N, Sauer P, Ganten T, et al. Technical and clinical outcome of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: bare metal stents (BMS) versus viatorr stent-grafts (VSG). Eur J Radiol. sept 2012;81(9):2273-80

²⁵ Weber CN, Nadolski GJ, White SB, Clark TWI, Mondschein JI, Stavropoulos SW, et al. Long-Term Patency and Clinical Analysis of Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts. J Vasc Interv Radiol. sept 2015;26(9):1257-1265.

besoin d'étendre le suivi médical 2 ans après la création du TIPS. Les dispositifs utilisés étaient l'endoprothèse VIATORR (VIABAHN était utilisé dans un cas). Tous les patients pour lesquels un TIPS *de novo* a été réalisé entre juillet 2002 et octobre 2012 étaient inclus dans l'étude. Un TIPS a été réalisé chez 277 patients (279 endoprothèses) et l'analyse portait sur 262 patients.

Les indications de création du TIPS étaient les suivantes :

- Ascite réfractaire : 152 (58 %)
- Hémorragie (prévention ou hémorragie réfractaire) : 90 (34 %)
- Hémorragie (prévention ou hémorragie réfractaire) et ascite réfractaire : 19 (7 %)

La durée médiane de suivi était de 46 semaines [1-484].

- L'étude Bercu²⁶ et *al* monocentrique, avait pour objectif d'évaluer l'utilisation de VIATORR chez des patients ayant une ascite réfractaire liée à une hypertension portale. Entre janvier 2006 et juin 2012, un TIPS a été réalisé chez 100 patients. L'analyse a porté chez 92 patients avec une durée moyenne de suivi de 473 jours (16 mois) [min-max : 0-2 170]. Dix patients étaient perdus de vue dans le groupe TIPS.
- L'étude Geeroms²⁷ et *al* monocentrique avait pour objectif d'analyser à long terme la perméabilité et la survie globale après mise en place d'un TIPS chez des patients ayant des complications d'une hypertension portale (ascite ou hémorragie). 285 patients étaient inclus dans l'étude

Compte tenu de la méthodologie de ces études et du caractère exploratoire des résultats obtenus, ces études n'ont pas été retenues.

Prévention secondaire des hémorragies par rupture de varice œsophagienne ou gastrique : TIPS versus traitement endoscopique plus β -bloquant

L'étude Holster²⁸ et al, contrôlée randomisée avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement préventif associant un β -bloquant et un traitement endoscopique au TIPS chez des patients ayant eu une hémorragie gastrique ou œsophagiennes stable et traitée avec succès par traitement endoscopique.

Selon les recommandations de conférence de consensus Baveno²⁹ VI portant sur les complications de l'hypertension portale, le traitement de choix en prévention secondaire repose sur un traitement associant un β -bloquant et un traitement endoscopique. Le TIPS est le traitement de choix chez les patients en cas de récurrence en dépit d'un traitement bien conduit. Le TIPS étant réalisé en dehors des indications des recommandations, cette étude n'a pas été retenue.

Traitement de l'ascite réfractaire

L'étude Bureau³⁰ et al contrôlée, randomisée multicentrique (4 centres Français) avait pour objectif de comparer l'efficacité du TIPS réalisé avec l'endoprothèse VIATORR à des paracentèses associées à la perfusion d'albumine chez des patients ayant une cirrhose et une ascite réfractaire (patients ayant eu au moins 2 paracentèses avec un intervalle de 3 semaines).

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation hépatique. La durée du suivi était de 1 an.

La durée médiane de suivi était de 365 jours [31-483].

²⁶ Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, Nowakowski FS, Patel RS, Schiano TD, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. *AJR Am J Roentgenol*. mars 2015;204(3):654-61.

²⁷ Geeroms B, Laleman W, Laenen A, Heye S, Verslype C, van der Merwe S, et al. Expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients: Long-term patency and clinical outcome results. *European Radiology* (2016)

²⁸ Holster IL, Tjwa ETTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. févr 2016;63(2):581-9.

²⁹ De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743-52.

³⁰ Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017 Jan;152(1):157-163.

Entre 2005 et 2012, 137 patients ont été admis pour ascite réfractaire et 62 patients ont été inclus dans l'étude : 29 patients dans le bras TIPS avec endoprothèses couvertes et 33 patients dans le bras paracentèse. Parmi les 75 patients non inclus, 67³¹ ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 5 n'avaient pas souhaité participer à l'étude, 3 pour une autre raison non définie.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes et sont décrites en annexe.

Le TIPS avait été réalisé avec succès chez 29 patients avec une baisse du gradient porto-systémique moyen de $15,4 \pm 4,6$ mmHg à $6,4 \pm 4,2$ mmHg ($p < 0,001$).

– Survie sans transplantation

Un patient était perdu de vue dans chaque groupe.

Deux patients étaient décédés dans le groupe TIPS dans un délai moyen de 120 jours après l'inclusion, aucun n'a été transplanté.

Dans le groupe paracentèse, 5 patients étaient décédés dans un délai moyen de 188 jours après l'inclusion et 4 patients ont été transplantés dans un délai moyen de 245 jours.

Les taux actuariels de survie sans transplantation étaient de 93 % (IC95% 82 %-100 %) dans le groupe TIPS et 52 % (IC95% 34%-60%) dans le groupe paracentèse, $p = 0,003$.

– Échec du traitement³²

Les résultats sur le critère de jugements secondaires sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Échec du traitement (étude Bureau et al)

Résultats	TIPS (n = 29)	Paracentèse (n = 33)	P
Nombre total de paracentèses/patient	$1,0 \pm 1,6$	$10,1 \pm 7,0$	$<0,001$
Volume moyen d'ascite extrait (l/patient)	6 ± 10	64 ± 47	$<0,001$
Perfusion moyenne d'albumine (g/patient)	39 ± 70	550 ± 458	$<0,001$
Probabilité d'absence d'échec du traitement	89%	29%	$<0,001$

Dans le groupe paracentèse + albumine, 15³³ patients ont eu un TIPS au cours du suivi.

Dans le groupe TIPS, 1 patient a eu une thrombose précoce, précoce du shunt qui a entraîné une persistance de l'ascite après la procédure et qui a été traitée par l'insertion d'une seconde endoprothèse. Trois autres patients ont eu un dysfonctionnement du TIPS et ont été traités par angioplastie.

– Complications

Le nombre de patients avec au moins un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique durant l'année de suivi était similaire entre les deux groupes (probabilité d'être indemne d'encéphalopathie à 1 an était de 65 % dans les deux groupes). Les principales complications rapportées sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Complications rapportées dans l'étude Bureau et al

Événements indésirables	TIPS (n = 29)	Paracentèse (n = 33)	P
Patients avec une encéphalopathie hépatique	10	11	-
Épisodes d'encéphalopathie hépatique par patient	$1,6 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$	-
Patients avec encéphalopathie hépatique > grade 2	4	7	-
Hémorragie liée à l'hypertension portale	0	6	$<0,01$
Hernie liée à une complication	0	6	$<0,01$
Syndrome hépatorénal	0	1	-

³¹ Age > 70 ans (n = 20), score de Child Pugh > 12 (n = 17), > 6 paracentèse dans les 3 mois précédents (n = 13), thrombose de la veine porte (n = 4), insuffisance cardiaque ou hypertension pulmonaire (n = 4), indication associée (n = 4), carcinome hépato cellulaire (n = 5)

³² L'échec au traitement était défini :

- Dans le bras TIPS avec endoprothèses couvertes : récurrence d'ascite requérant au moins 2 paracentèses ou ascite persistante au-delà de 2 mois
- Dans le bras paracentèse : patient requérant au moins 6 paracentèses durant les 3 mois et orientation vers un traitement alternative, tel que TIPS ou transplantation hépatique

³³ 14 patients en raison d'un nombre de paracentèse > 6 dans les 3 mois et 1 en raison de récurrences de varices oesophagiennes.

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

Péritonite bactérienne spontanée	0	2	-
Sepsis	5	9	-
Carcinome hépatocellulaire	0	1	-

TIPS précoce chez les patients à haut risque de récurrence hémorragique

L'étude de García-Pagán³⁴ et al prospective, contrôlée randomisée, multicentrique (9 centres européens) avait pour objectif de déterminer si la réalisation d'un TIPS précoce chez des patients ayant une cirrhose et une hémorragie aiguë par rupture de varice œsophagienne, diminuait le risque de récurrence hémorragique.

Les critères principaux d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Patients ayant une cirrhose avec des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes et traités par un traitement associant un traitement vasoactif, un traitement endoscopique (au plus tard dans les 12 heures après l'admission) et une antibioprophylaxie (traitement conventionnel)
- Patients Child-Pugh C (C 10 à C13) ou Child B avec un saignement actif à l'endoscopie
- Patients âgés de moins de 75 ans.

Dans le groupe traitement médicamenteux associé à un traitement endoscopique, le traitement vasoactif était continué jusqu'à obtention du contrôle hémorragique pendant 24 h et de préférence jusqu'à 5 jours. Un traitement par bêta bloquant était initié à 5 jours. Le TIPS était réalisé dans les 72 h après le diagnostic par endoscopie et le traitement vasoactif était administré jusque-là.

Le TIPS était réalisé à l'aide de l'endoprothèse VIATORR.

Le critère de jugement principal était un critère composite associant l'échec du contrôle de l'hémorragie aiguë ou l'échec de la prévention de récurrence d'hémorragie par rupture de varice œsophagienne à 1 an. La diminution du taux d'échec du contrôle de l'hémorragie aiguë ou d'échec de la prévention de récurrence d'hémorragie attendu est de 10 % (taux de récurrence estimé à 1 an à 45%). Avec un risque de première espèce de fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral, une puissance de 80 % était atteinte dès lors que 31 patients par groupe de traitement ont complété le suivi à 1 an afin de détecter cette différence.

Entre mai 2004 et mars 2007, parmi les 359 patients admis pour hémorragie par rupture de varices, 296 étaient exclus³⁵. 63 patients étaient randomisés : 31 dans le groupe traitement conventionnel (traitement médicamenteux associé à un traitement endoscopique) et 32 patients dans le groupe TIPS précoce. Sept patients étaient perdus de vue (3 dans le groupe traitement conventionnel et 4 dans le groupe early TIPS) après un suivi médian de 8 mois (0,5 à 12).

Le suivi moyen dans le groupe traitement conventionnel était de $10,6 \pm 9,9$ mois et de $14,6 \pm 8,4$ mois dans le groupe TIPS précoce.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes à l'inclusion.

Une transplantation était réalisée pour 2 patients dans le groupe traitement conventionnel et pour 4 patients dans le groupe early TIPS.

Dans le groupe traitement conventionnel :

- 25 patients ont eu un traitement par bêta bloquant et 6 n'ont pas eu de traitement en raison d'un décès, d'échec de contrôle de l'hémorragie ou de récurrence hémorragique précoce.
- Une éradication des varices était observée
 - chez 12 patients après un nombre médian de session de ligature endoscopique de 2 (1 – 7) sans récurrence hémorragique.
 - Chez 4 patients après traitement d'une récurrence d'un épisode hémorragique

Dans le groupe traitement TIPS précoce :

³⁴ García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2370-9.

³⁵ Les raisons de non inclusion dans l'étude étaient les suivantes : refus de participer (n = 18), patients Child-Pugh A (n = 70), patients Child-Pugh B sans saignement actif à l'endoscopie (n = 40), patients Child-Pugh C avec un score > 13 (n = 18), saignement par rupture de varice œsophagienne isolée (n = 22), antécédent de TIPD ou de traitement par endoscopie (n = 18), âge > 75 ans (n = 17), carcinome hépatocellulaire (n = 34), thrombose de la veine porte (n = 20), insuffisance rénale (n = 9), hypertension portale préhépatique (n = 6), autres raisons (n = 22)

- Aucun échec pour la mise en place du TIPS n'avait été rapporté
 - 27 patients avaient nécessité une endoprothèse et 4 patients 2 endoprothèses.
- Les résultats de cette étude sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Critères de jugement principal de l'étude García-Pagán et al

Critères	Traitement conventionnel (n = 31)	TIPS précoce (n = 32)	P
Critère de jugement principal (échec du contrôle ou de récurrence hémorragique)	14*	1**	0,001
Score Child Pugh			
Classe B	5	0	
Classe C	9	1	
Échec du traitement à 5 jours	4	1	
Récurrence hémorragique			
> 5 jours – 6 semaines	7	0	
> 6 semaines – 1 an	3	0	
Décès	12	4	0,01

*Chez 7 patients le traitement de sauvetage était un TIPS et 4 sont décédés

** le gradient porto systémique était > 12 mmHg après TIPS

Le taux actuariel d'absence d'échec du contrôle d'une hémorragie ou de récurrence hémorragique était de 97 % dans le groupe traitement conventionnel et de 50 % dans le groupe TIPS précoce ($p < 0,001$).

Quatre patients ont eu des récurrences hémorragiques sans signe clinique.

Les taux actuariels de survie à 1 an étaient de 61 % dans le groupe traitement conventionnel et de 86 % dans le groupe early TIPS.

Les principaux événements indésirables sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Événements indésirables de l'étude García-Pagán et al

Événements indésirables	Traitement conventionnel (n = 31)	TIPS précoce (n = 32)
Encéphalopathie hépatique	12	8
Ascites	9	5
Péritonite spontanée	2	0
Syndrome hépatorénal	5	2
Décès	12	4

L'effectif de cette étude est faible (63 patients dont 7 perdus de vue avec un suivi médian de 8 mois). Cette étude met en évidence une diminution significative du nombre de récurrence hémorragique chez les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

04.1.1.4. MATÉRIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre Octobre 2011 et Septembre 2016, un total de 621 incidents a été recensé (tableaux 7) sur un total de 67 418 dispositifs VIATORR implantés dans le monde. Pour la France, les données de matériovigilance sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Matériovigilance en France d'Octobre 2011 à Septembre 2016 (5 ans)

France	Total
Nombres d'unités commercialisées sur la période observée	
Nombre de dispositifs impliqués dans un incident	20
Nombre total d'incidents rapportés	21
Proportion d'incidents rapportés	21/
Type d'incidents rapportés	
- Autre blocage du dispositif au niveau de la gaine ou de la valve	5
- Autre	4

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

- Blocage de la section non couverte du dispositif dans la valve hémostatique	3
- Rupture de la ligne de déploiement	2
- Mauvaise manipulation ou utilisation non conforme	2
- Infection générale	1
- Absence de défaut apparent	1
- Déploiement prématuré	1
- Blocage du dispositif dans la gaine d'introduction	1
- Décès du patient	1

Au total, par rapport aux précédentes évaluations, ont été fournies :

- *Pour la demande de renouvellement, les résultats du STIC, non spécifique de VIATORR comparant l'utilisation de prothèses couvertes de PTFE à celle de prothèses non couvertes dans le TIPS (Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt) et 1 étude contrôlée randomisée comparant le TIPS aux ponctions itératives*
- *Pour la demande de modification des conditions d'inscription, les résultats d'une étude contrôlée, randomisée, prospective comparant les résultats du traitement conventionnel à la mise en place d'un TIPS précoce chez des patients à haut risque de récurrence (patients ayant une cirrhose avec des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes, Child-Pugh C (C 10 à C13) ou Child B avec un saignement actif à l'endoscopie).*

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'hémorragie digestive par rupture de varices et l'ascite sont les deux principales complications de l'hypertension portale chez le patient cirrhotique.

Le TIPS est une technique non chirurgicale qui consiste à créer sous radioscopie une communication entre une veine sus-hépatique et une branche de la veine porte à travers le foie par la mise en place d'une endoprothèse. Il est nécessaire que la partie de l'endoprothèse située dans la veine porte soit non couverte afin de ne pas risquer de compromettre la perméabilité de la confluence portale.

– Hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques

L'hémorragie digestive du patient cirrhotique est une urgence diagnostique et thérapeutique.

La prise en charge doit commencer le plus tôt possible, idéalement au domicile du malade ou pendant le transport médicalisé. Le malade doit être hospitalisé dans un établissement comportant au moins une unité de soins intensifs et un plateau technique d'endoscopie.

La prise en charge initiale repose simultanément sur : l'identification de la cirrhose, la prise en charge du syndrome hémorragique ainsi que la mise en œuvre d'un traitement vaso-actif le plus précocement possible (somatostatine et analogues de la terlipressine).

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale est recommandée systématiquement, à la fois à visée diagnostique et thérapeutique.

En cas de poursuite ou récurrence à court terme de l'hémorragie digestive haute, l'attitude dépend des constatations de l'endoscopie initiale, de la sévérité de la récurrence et de la qualité du geste thérapeutique réalisé.

Selon la situation hémodynamique du patient, il est recommandé de privilégier la répétition du geste thérapeutique par endoscopie. La pose d'un TIPS peut être une alternative possible.

Conformément à la conférence de consensus Baveno VI, une sonde de tamponnement pourrait être utilisée de manière temporaire (au maximum 24 h) uniquement en cas d'hémorragie réfractaire, compte tenu de l'incidence élevée des événements indésirables graves liés à cette procédure, en attendant un traitement définitif. Un TIPS précoce (dans les 72 h) peut être proposé chez des patients à haut risque d'échec du traitement (patients Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique.

Ces patients doivent être pris en charge dans des centres de référence maîtrisant ces techniques.

– Ascites réfractaires

Le traitement de la poussée d'ascite repose essentiellement sur la correction de la rétention hydrosodée (diurétiques et régime modérément désodé) et sur les ponctions évacuatrices auxquelles une expansion volémique peut être associée.

Une ascite est définie comme réfractaire lorsqu'elle ne peut être éliminée ou qu'elle récidive rapidement malgré le traitement médical (résistance de l'ascite aux diurétiques ou contre-indications ou complications sévères des diurétiques). Le traitement de référence de l'ascite réfractaire est la transplantation hépatique. Pendant la période d'attente de la transplantation ou lorsque celle-ci n'est pas envisageable, le traitement conseillé consiste soit à mettre en place une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) soit réaliser des ponctions évacuatrices associées à la perfusion d'albumine à 20 %.

La mise en place d'un TIPS est une alternative thérapeutique dans le traitement des complications de l'hypertension portale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables de l'endoprothèse intrahépatique est favorable à son utilisation dans le traitement des complications de l'hypertension portale.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'hypertension portale (HTP) chez le patient cirrhotique est définie par une pression portale supérieure à 10 mmHg ou un gradient de pression hépatique (GPH) supérieur ou égal à 5 mmHg mesuré par voie transjugulaire. Les varices œsophagiennes et les varices gastriques apparaissent lorsque le GPH est supérieur ou égal à 10 mmHg, et peuvent saigner lorsqu'il est supérieur ou égal à 12 mmHg. Au-delà, il n'y a pas de corrélation entre le risque hémorragique et la taille des varices œsophagiennes³⁶.

L'obstacle à l'écoulement du flux veineux peut siéger en n'importe quel point du réseau portal, depuis son origine avec les veines spléniques, mésentériques supérieures et mésentériques inférieures (bloc préhépatique) jusqu'à sa terminaison au niveau du delta hépatique. Il peut également se situer dans le système cave inférieur, ou les veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

Tous blocs confondus, la cause la plus fréquente d'HTP en France est la cirrhose.

L'HTP est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuropulmonaires.

Les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes représentent la deuxième cause de mortalité du cirrhotique. Le taux de mortalité est de 10 à 20 % à 6 semaines²⁹.

L'ascite est une complication fréquemment révélatrice de la cirrhose, et marque une aggravation de la maladie hépatique. La mortalité est approximativement de 40 % à 1 an et de 50 % à 2 ans³⁷. La survenue d'une ascite réfractaire au cours d'une cirrhose est souvent le reflet d'une insuffisance hépatique sévère.

³⁶ Société nationale française de gastroentérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):5-334.

³⁷ Directives de pratiques cliniques de l'EASL sur la prise en charge de l'ascite, de la péritonite bactérienne spontanée, et du syndrome hépatorénal dans la cirrhose Journal of Hepatology 2010 vol 53 | 397-417

La découverte d'une hypertension portale a souvent lieu à l'occasion d'une de ces complications.

La gravité des complications de l'hypertension portale est indissociable de la gravité de la cirrhose.

Les complications de l'hypertension portale sont des pathologies graves engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, la prévalence de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitant, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitant³⁸.

Hémorragies par rupture de varices œsophagiennes

Une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes survient chez plus de 30 % des malades atteints de cirrhose. Après le traitement vaso-actif et les gestes endoscopiques, la persistance de l'hémorragie ou une récurrence précoce se produit dans 20 à 30 % des cas.

Les hémorragies digestives par rupture de VO représentent 3 à 23 % des causes d'hémorragies digestives hautes (et 40 à 75 % des causes hémorragiques chez le cirrhotique).

Ascites

Une ascite survient chez environ 30 % des patients atteints de cirrhose.³⁹

Une ascite réfractaire se développe dans environ 10% des cas.⁴⁰

04.2.3. IMPACT

VIATORR est la seule endoprothèse composée d'une partie intra-hépatique couverte et une partie portale non couverte. Elle répond à un besoin déjà couvert par l'utilisation d'une endoprothèse non couverte.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'endoprothèse intrahépatique VIATORR a un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par ruptures de varices œsophagiennes ou gastriques ainsi que l'ascite.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

Le service rendu par l'endoprothèse intrahépatique VIATORR est suffisant pour son renouvellement d'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 complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires.

Le service attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de l'endoprothèse intrahépatique sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans le traitement des complications de

³⁸ Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose, HAS 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_recommandations_2007_12_21_16_27_7_579.pdf

³⁹ Avis de la commission de la transparence GLYPRESSINE 6 juillet 2005

⁴⁰ Dib N, Oberti F, Cales P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. Cmaj 2006;174(10):1433-43

l'hypertension portale par la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique.

La Commission considère que l'utilisation des nouvelles références à expansion contrôlée ne modifie pas le service attendu.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant n'est fixée.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation de l'endoprothèse doit être réalisée dans des centres possédant un plateau technique de radiologie vasculaire et interventionnelle avec des opérateurs entraînés aux actes radiologiques d'intervention hépatique, y compris les procédures TIPS, et disposant d'un environnement médico-chirurgical hépato-gastro-entérologique.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU / RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les nouvelles données disponibles confirment que l'utilisation d'une endoprothèse couverte diminue le risque de dysfonctionnement du shunt (notamment diminution du risque de resténose intra-stent). Il est cependant nécessaire que la partie de l'endoprothèse située dans la veine porte soit non couverte afin de ne pas risquer de compromettre la perméabilité de la confluence portale.

Par conséquent, l'association d'une endoprothèse couverte et d'une endoprothèse non couverte serait le comparateur le plus pertinent de l'endoprothèse VIATORR dans le traitement des complications de l'hypertension portale.

En l'absence d'endoprothèse couverte ayant cette indication dans leur marquage CE, la Commission ne peut se prononcer sur l'amélioration du service attendu par rapport à ces dispositifs.

La Commission souligne néanmoins qu'aucune donnée spécifique de bon niveau de preuve ne permet de conclure à un bénéfice clinique de l'endoprothèse VIATORR par rapport à l'association d'une endoprothèse couverte et d'une endoprothèse non couverte.

Le comparateur retenu par la Commission est l'endoprothèse non couverte.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

L'analyse de l'étude comparative disponible confirme l'avantage de l'endoprothèse VIATORR par rapport aux endoprothèses non couvertes en termes de taux de perméabilité, et d'absence de dysfonctionnement de l'endoprothèse. Les taux de mortalité et d'encéphalopathies hépatiques ne sont pas statistiquement différents entre VIATORR et les endoprothèses non couvertes.

Dans l'extension d'indication retenue aucune donnée ne compare l'endoprothèse VIATORR à une endoprothèse non couverte.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour :

- Une amélioration du service rendu modérée (ASR III) de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR y compris pour les références à expansion contrôlée par rapport aux endoprothèses non couvertes dans le traitement des complications de l'hypertension portale que sont les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires.
- Une amélioration du service attendu modérée (ASA III) de l'endoprothèse intrahépatique VIATORR y compris pour les références à expansion contrôlée par rapport aux endoprothèses non couvertes dans le traitement des complications de l'hypertension portale par la mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients ayant les complications de l'hypertension portale dans les situations suivantes :

- hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, récidivantes malgré un traitement conventionnel bien conduit et les ascites réfractaires.
- mise en place d'une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire de manière précoce dans les 72 h chez les patients à haut risque d'échec au traitement (Child-Pugh classe C < 14 points ou Child classe B et ayant une hémorragie en cours au moment de l'endoscopie des varices œsophagiennes, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2) après un traitement initial pharmacologique ou endoscopique

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

L'analyse des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²⁵ par actes classants pour les années 2007 à 2015 est la suivante (soit une augmentation entre 2007 et 2015 de + 45 %) :

	Libellé de l'acte associé	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
EHC002 Nombre (Privé + Public)	Création d'un court-circuit portosystémique intrahépatique par pose d'endoprothèse, par voie transcutanée.	419	574	578	626	609	693	757	707	767
Nombre d'endoprothèses VIATORR implantées	-	-	-	-	-	-	465	514	508	633

Le nombre de diagnostics principaux « hypertension portale » (diagnostic posé selon le code CIM 10 K766) issus des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)⁴¹ pour l'année 2015 est de 2 139 séjours.

Ces données ne prennent pas en compte le fait qu'un même patient a effectué plusieurs séjours au cours d'une même année.

Au total, le nombre de complications d'une hypertension portale nécessitant la mise en place d'un TIPS est estimé au maximum à 2 000 patients.

Le calcul de la population cible comprend sans distinction les différentes indications retenues.

La population cible de VIATORR est estimée au maximum à 2 000 patients.

⁴¹ http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes/submit?_program=mcoprog.affiche_cata.sas&base=deux&typt=cim&annee=2015&niveau=4&code=&codh=110800007

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. J Hepatol. mai 2014;60(5):962-8.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique en simple aveugle
Date et durée de l'étude	entre Mars 2008 et Juillet 2009
Objectif de l'étude	comparer la perméabilité primaire des TIPS réalisés avec des endoprothèses couvertes et des endoprothèses non couvertes.
METHODE	
Critères d'inclusion	• Patients nécessitant un TIPS dans une indication reconnue par les critères de Baveno • Age entre 18 et 75 ans • Antécédents de cirrhose documentée par des signes cliniques typiques ou histologiques • Score de Child-Pugh < C 12
Critères d'exclusion	• Thrombose portale complète • Carcinome hépatocellulaire • Insuffisance cardiaque • Hypertension pulmonaire • Polykystose hépatique • Dilatation du conduit biliaire intrahépatique • Antécédents d'encéphalopathie hépatique spontanée récurrente • Insuffisance hépatique artérielle • Femmes enceintes • Allaitement • Femmes en capacité de procréer et ne prenant pas de contraception
Cadre et lieu de l'étude	10 centres français
Produits étudiés	Endoprothèses nues : LUMINEXX (Bard), PALMAZ GENESIS (Cordis), SMART (Cordis), WALLSTENT (Boston Scientific), ZILVER (Cook) Endoprothèses couvertes : FLUENCY seule (Bard) [1/62], FLUENCY + endoprothèses nue [19/62], VIATORR (Gore) [40/62]
Critère de jugement principal	Dysfonctionnement du shunt (réduction > 50% du diamètre du shunt ou gradient de pression portosystémique > 12 mmHg ou les 2)
Critères de jugement secondaires	Complications précoces Récidive des symptômes définie comme la récurrence de l'indication pour les TIPS ou, dans un contexte d'ascites, une augmentation de 2 points du score d'ascites documentée par échographie Nombre et durée des épisodes d'encéphalopathie hépatique Qualité de vie mesurée par un questionnaire SF-12 Mortalité précoce (≤ 1mois) et tardive
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Avec un taux de dysfonctionnement du shunt à 1 an de 50 % pour les endoprothèses nues et de 20% pour les endoprothèses couvertes et que 25% des patients décèderaient, développeraient un carcinome hépatocellulaire ou auraient besoin d'une transplantation hépatique en l'absence de dysfonctionnement du shunt, et avec un risque de première espèce fixé à un $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral, une puissance de 90% est atteinte dès lors que 130 patients ont complété le suivi à 12 mois.
Méthode de randomisation	Stratification par centre et utilisant des blocs de tailles variables Randomisation réalisée la veille de la procédure et générée par ordinateur
Méthode d'analyse des résultats	toutes les analyses seront réalisées en excluant patients randomisés mais pour lesquels la procédure a été modifiée Le critère de jugement principal est analysé selon la méthode des risques compétitifs (la survenue d'une dysfonction se retrouvant en « compétition » avec d'autres événements : le décès, la survenue

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

	d'un carcinome hépatique ou encore la transplantation hépatique)			
	Loi binomiale: taux de dysfonctionnement du shunt, nombre de complications précoces et épisode d'encéphalopathie hépatique Taux de survie : méthode de Kaplan-Meier et test du log rank Test du Chi2 : comparaison des taux de complications précoces Analyse non paramétrique de type bootstrap : distribution des coûts			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Les patients ont été répartis en 2 bras : 65 patients dans le bras endoprothèses couvertes 71 patients dans le bras endoprothèses nues			
Durée du suivi	La durée médiane de suivi était de 23,6 mois [14,0 ; 24,1] dans le groupe endoprothèses couvertes et de 21,8 mois [5,7 ; 24,1] dans le groupe endoprothèses nues.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	Endoprothèses couvertes N=65	Endoprothèse nues N=71	
	Age (ans)	57 [53-64]	59 [52-65]	
	Sexe (masculin)	43 (66,1)	59 (83,1)	
	Cause de cirrhose			
	• Alcoolique	52 (80,0)	61 (85,9)	
	• Viral	10 (15,4)	8 (11,3)	
	• Stéatose hépatique non alcoolique	6 (9,2)	1 (1,4)	
	• Autres	1 (1,5)	2 (2,8)	
	Indication pour la TIPS			
	• Prévention d'hémorragie	22 (33,8)	20 (28,1)	
	• Ascites réfractaires	46 (70,7)	54 (76,1)	
	• Hydrothorax	6 (9,2)	3 (4,2)	
	Consommation d'alcool	10 (15,9)	8 (11,6)	
	Score Child-Pugh	8 [7-9]	8 [7-9]	
	• A	14 (21,5)	8 (11,4)	
	• B	35 (53,9)	53 (75,7)	
	• C	16 (24,6)	9 (12,9)	
Score MELD	11,2 [9,0-13,4]	11,6 [9,6-14,7]		
Na (mmol/L)	135 [133-138]	135 [132-138]		
Vitesse du flux portal (cm/s)	15 [10-18]	15 [11-20]		
Gradient de pression porto-cave (mmHg)				
• Avant TIP	16 [13-20]	15 [12-17]		
• Après TIPS	6 [4-8]	5,5 [4-7]		
Durée de la procédure (min)	60 [45-90]	60 [45-85]		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Dysfonctionnement du shunt	Endoprothèse couverte	Endoprothèse nue	
	A 1 an	31,5%	53,8%	
	A 2 ans	44,0%	63,6%	
	• Gradient de pression >12 mmHg (patients)	30	22	
	• Sténose (patients)	15	57	
	Analyse en per-protocole			
	A 1 an	29,2%	55,9%	
A 2 ans	42,2%	66,9%		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères	Endoprothèses couvertes	Endoprothèses nues	P value
	Complications précoces	22,4% (n=58)	34,9% (n=63)	
	• Mort précoce	2	4	
	• Thrombose précoce	3	8	
	• Fièvre	6	3	
	• Hémopéritoine	1	1	

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

	• Sepsis • Insuffisance rénale • Hémobilie • Migration du stent • Hématome cervical • Autre	3	-	
		3	-	
		-	1	
		-	1	
		-	1	
		9	10	
	Récurrence (patients)			
	• Ascites réfractaire • Hémorragies • Hydrothorax	3	7	
		0	1	
		1	0	
	Encéphalopathie hépatique (%)			
	• > 1 épisode à 1 an, RR	/	0,89 [0,53-1,49]	NS
	• > 1 épisode à 1 an	36,4%	40,9%	
	• > 1 épisode à 2 ans	44,6%	44,4%	
	• Durée d'un épisode (jour)	0.82	0,92	NS
	Survie à 2 ans	70%	67,5%	

Référence	Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology (2016), doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.016.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus entre Août 2005 et Décembre 2012.
Objectif de l'étude	L'objectif de cet essai contrôlé randomisé était d'évaluer l'efficacité des TIPS avec des stents couverts de polytétrafluoroéthylène chez les patients atteints de cirrhose et d'ascite réfractaire.
METHODE	
Critères d'inclusion	• Patients avec un diagnostic de cirrhose, confirmé et documenté par une biopsie du foie ou une combinaison de signes cliniques et biologiques • Age compris entre 18 et 70 ans • Récidives d'ascites • Consentement éclairé
Critères d'exclusion	• Patients ayant reçu plus de 6 paracentèses dans les 3 mois précédents l'inclusion • Patients en attente d'une greffe hépatique dans les 6 mois ou inscrits sur liste d'attente • Insuffisance cardiaque congestive • Antécédents ou présence d'hypertension pulmonaire • Thrombose complète de la veine porte • Encéphalopathie hépatique chronique • Hépatocarcinome • Insuffisance hépatique sévère • Créatinine sérique > 250µmol/L • Sepsis non contrôlé • Allergie connue à l'albumine • Femme enceinte • Allaitement
Cadre et lieu de l'étude	4 centres français
Produits étudiés	Endoprothèses couvées : VIATORR (Gore) Paracentèse
Critère de jugement principal	Survie à 1 an sans transplantation hépatique
Critères de jugement secondaires	Récidive d'ascite Échec du traitement défini comme : • Dans le bras TIPS avec endoprothèses couvées : récurrence d'ascite requérant au moins 2 paracentèses ou ascite persistante au-delà de 2 mois • Dans le bras paracentèse : patient requérant au moins 6 paracentèses durant les 3 mois et orientation vers un traitement alternative, tel que TIPS ou transplantation hépatique Taux d'encéphalopathie hépatique Taux de complications en lien avec l'hypertension portale Taux d'autres complications de la cirrhose Nombre de jours passés à l'hôpital dans une période d'1 an après inclusion
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Le nombre de patients nécessaire pour cette étude a été recalculé à partir des hypothèses suivantes : un taux à 1 an de survie sans transplantation de 85 % chez les patients traités avec une endoprothèse couverte et de 52 % chez les patients traités par paracentèse + albumine. Afin de détecter cette différence, un minimum de 30 patients par groupe était nécessaire (test bilatéral avec un risque $\alpha=0,05$ et une puissance de 80%) ajustée pour compenser un taux de 5% de perdu de vue.
Méthode de randomisation	Séquence de randomisation générée par ordinateur, stratifiée par centre et par étiologie de la cirrhose (alcoolique vs. non alcoolique)

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

Méthode d'analyse des résultats	Test de Student ou du Chi2 : comparaison entre les groupes Méthode de Kaplan-Meier et test du log rank : méthode actuarielle d'estimation des courbes de survie Régression de Cox : indicateurs indépendants concernant le critère de jugement primaire.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Les 62 patients inclus dans cette étude ont été répartis en 2 bras : 29 patients dans le bras TIPS avec endoprothèses couvertes 33 patients dans le bras paracentèse			
Durée du suivi	La durée médiane de suivi était de 365 jours [31-483]			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		TIPS N=29	Paracentèse N=33	P
	Sexe (Masculin/Féminin)	17/12	27/6	0,06
	Age (ans)	56,7 ± 5,7	56,4 ± 7,9	0,868
	IMC (kg/m²)	23,6 ± 4,3	24,3 ± 3,3	0,465
	Étiologie de l'hypertension portale			
	• Alcool	90%	85%	1,00
	• Arrêt de la consommation d'alcool	70%	80%	1,00
	• Hépatite C	3%	9%	0,616
	• Autres	7%	6%	1,00
	Antécédents			
	• Péritonite bactérienne spontanée	7%	15%	0,432
	• Encéphalopathie hépatique	0%	3%	1,00
	• Hémorragie variqueuse	28%	30%	1,00
	• Insuffisance rénale	21%	18%	1,00
	Nombre de paracentèses (< 3 mois)	4,5 ± 1,4	4,2 ± 1,3	0,377
	Durée de la cirrhose (ans)	3,7 ± 4,1	2,9 ± 3,4	0,364
	Score de Child—Pugh	9,1 ± 1,4	9,0 ± 1,6	0,922
Classe B/C de Child-Pugh	19/10	22/11	1,00	
Score de MELD	12,1 ± 3,5	13,1 ± 3,9	0,289	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Un patient a été perdu dans chaque bras de vue à 274 et 284 jours après inclusion.			
	Résultats	TIPS	Paracentèse	P
	Taux de survie sans transplantation hépatique à 1 an.	93% [IC 95% : 82%-100%]	52% [IC 95% : 34%-60%]	0,003
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Groupe TIPS : 2 patients sont décédés dans le groupe TIPS à 35 et 205 jours après la procédure et aucun n'a reçu de greffe hépatique Groupe paracentèse : 5 patients sont décédés après un délai moyen de 188 ± 107 jours et 4 patients ont reçu une greffe hépatique dans un délai moyen 257 ± 60 jours.			
	Résultats	TIPS	Paracentèse	P
	Nombre total de paracentèses/patient	1,0 ± 1,6	10,1 ± 7,0	<0,001
	Volume moyen d'ascite extrait (L/patient)	6 ± 10	64 ± 47	<0,001
	Infusion moyenne d'albumine (g/patient)	39 ± 70	550 ± 458	<0,001
	Probabilité d'absence d'échec du traitement	89%	29%	<0,001
	Événements indésirables	TIPS	Paracentèse	P
Patients avec une encéphalopathie hépatique	10	11	-	
Épisodes d'encéphalopathie hépatique par patient	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,8	-	
Patients avec HE > grade 2	4	7	-	
Hémorragie liée à l'hypertension portale	0	6	<0,01	
Hernie liée à une complication	0	6	<0,01	
Syndrome hépatorénal	0	1	-	

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

	Péritonite bactérienne spontanée	0	2	-
	Sepsis	5	9	-
	Carcinome hépatocellulaire	0	1	-