

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

07 novembre 2017

Faisant suite à l'examen du 26/09/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 10/10/2017

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 07/11/2017.

CONCLUSIONS

OVATION iX, endoprothèse aortique abdominale

Demandeur : Endologix International BV (France)

Fabricant : Trivascular Inc, filiale d'Endologix Inc. (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patient ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5,5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année et respectant les critères anatomiques suivants : - collet sans thrombus circonférentiel ni calcifications majeures - collet proximal à bords parallèles > 15 mm - angle du collet proximal : - < 40° - ou compris entre 40° et 60°, à la condition de bénéficier d'une longueur de collet supérieure à 20 mm Le diamètre du collet proximal, l'état du collet distal (point(s) d'ancrage iliaque), les accès ilio-fémoraux doivent être compatibles avec le système de pose et l'endoprothèse utilisé. À noter que la mise en place d'une endoprothèse aortique abdominale ne doit pas entraîner l'exclusion volontaire d'artère(s) viscérale(s) fonctionnelle(s), y compris artère hypogastrique, en dehors de l'artère mésentérique inférieure.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du produit et sa place dans la stratégie thérapeutique, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres endoprothèses aortiques abdominales inscrites sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA de niveau V

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Trois études sont fournies dans le dossier : - L'étude de Mehta et al prospective, multicentrique (36 centres aux États-Unis, Chili et Allemagne), simple bras, internationale dont les résultats à 1 an étaient fournis en 2014. Les résultats à 4 ans de cette étude sont fournis pour cette nouvelle demande sous la forme d'un rapport d'étude. - Une étude de suivi, prospective, multicentrique simple bras, internationale incluant 320 patients. Le suivi prévu est de 5 ans. Au moment de l'analyse au 5 octobre 2017, 293 étaient éligibles à une visite de suivi à 1 an ; 221 patients à 2 ans ; 178 patients à 3 ans ; 157 patients à 4 ans ; 109 patients à 5 ans. - La publication de l'étude observationnelle européenne post-marketing, incluant 500 patients suivis à 1 an est fournie dans le dossier ainsi qu'un rapport interne rapportant les résultats à 4 ans. Les résultats chez 393 patients parmi lesquels 124 suivis à 1 an étaient décrits dans l'avis de la CNEDIMTS en 2014. - L'étude rétrospective, multicentrique de De Donato et al incluant 161 patients avec suivis médian de 32 (24 – 50) mois.
Éléments conditionnant le SA :	
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 OVATION iX doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la HAS/ANSM incluant, entre autres : - La nécessité d'informer les patients des avantages et des inconvénients des deux techniques et des incertitudes à long terme, et l'évolutivité possible de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Pour permettre un choix éclairé impliquant le patient, une notice d'information au patient a été validée, destinée à être mise à la disposition des praticiens. - L'environnement opératoire : la pose d'une endoprothèse aortique abdominale ne doit être envisagée que dans un centre pluridisciplinaire regroupant des activités chirurgicale et radiologique. Ce centre doit avoir une pratique régulière de la chirurgie vasculaire, des thérapeutiques endovasculaires et des explorations radiologiques à visée vasculaire. La collaboration radio-chirurgicale est recommandée. La salle où se déroule la pose doit répondre à des critères de qualité chirurgicale permettant une intervention majeure et radiologique (traitement numérisé de l'image avec un mode soustraction, matériel et salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie, injecteur de produit de contraste, respect des contraintes de radioprotection du personnel). Il est important de rappeler les conditions dans lesquelles devront être pratiquées ces interventions afin d'assurer une sécurité optimale au patient. Pour les centres débutants, l'assistance d'un médecin tuteur est recommandée pour la mensuration et la pose des 6 premiers implants. La surveillance 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. Ces examens 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 l'endoprothèse OVATION iX à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt de la technique en documentant, la mortalité globale, les complications (endofuite, migration), le taux de conversion chirurgicale, l'évolution et la rupture de l'anévrisme, à long terme, c'est-à-dire au-delà de 5 ans. Cette étude de cohorte prospective devra concerner au moins 150 patients implantés après inscription sur la LPPR. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de la prise en charge de l'endoprothèse aortique abdominale concernée.
Population cible :	Environ 6 000 patients

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

- **Corps bifurqué aorto-bifémoral** : TV-AB2080-I, TV-AB2380-I, TV-AB2680-I, TV-AB2980-I, TV-AB3480-I
- **Kit de remplissage** : TV-FP14-D, TV-AI01-D
- **Kit d'étanchéité** : TV-CS14-F
- **Extension de jambage et système de largage (iliaque)** : TV-IL141080-I, TV-IL1410100-I, TV-IL1410120-I, TV-IL1410140-I, TV-IL1410160-I, TV-IL141280-I, TV-IL1412100-I, TV-IL1412120-I, TV-IL1412140-I, TV-IL1412160-I, TV-IL141480-I, TV-IL1414100-I, TV-IL1414120-I, TV-IL1414140-I, TV-IL1414160-I, TV-IL141680-I, TV-IL1416100-I, TV-IL1416120-I, TV-IL1416140-I, TV-IL1416160-I, TV-IL141880-I, TV-IL1418100-I, TV-IL1418120-I, TV-IL1418140-I, TV-IL1418160-I, TV-IL142280-I, TV-IL1422100-I, TV-IL1422120-I, TV-IL1422140-I, TV-IL1422160-I, TV-IL142880-I, TV-IL1428100-I, TV-IL1422820-I, TV-IL1428140-I.
- **Extension iliaque et système de largage** : TV-EX101045-I, TV-EX121245-I, TV-EX141445-I, TV-EX161645-I, TV-EX181845-I, TV-EX222245-I, TV-EX282845-I.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Polymère de remplissage : apyrogène

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Le traitement endovasculaire peut être proposé aux patients à risque chirurgical normal à élevé remplissant les critères suivants :

Anévrisme de l'aorte (AAA) sous-rénale asymptomatique dont le plus grand diamètre est supérieur à 5 cm ou a augmenté de 1 cm en 1 an, AAA symptomatique ou compliqué quelle que soit sa taille, AAA sacciforme évolutif, dont le plus grand diamètre est inférieur à 5 cm.

Les patients doivent remplir les critères anatomiques suivants:

- Collet sans thrombus circonférentiel ni calcifications majeures
- Collet proximal à bords parallèles ≥ 15 mm
- Angle du collet proximal : $< 40^\circ$ ou compris entre 40° et 60° , à la condition de bénéficier d'une longueur de collet supérieure à 20 mm.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Deux compareurs ont été revendiqués :

- La mise à plat-greffe (technique de référence)
- Les autres endoprothèses aortiques abdominales

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX.

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

Une première demande d'inscription des endoprothèses aortiques abdominales OVATION et OVATION PRIME, versions précédentes de l'endoprothèse OVATION iX avait été examinée par la CNEDiMTS en 2014^{1,2}. Le Service Attendu avait été jugé insuffisant, car au vu de la particularité de la conception du système d'ancrage des endoprothèses aortique abdominale OVATION et OVATION PRIME et des données disponibles, leur intérêt et leur sécurité dans les indications revendiquées n'avaient pas pu être établis.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le National Standards Authority of Ireland (N°0050), Irlande.

03.2. DESCRIPTION

OVATION iX est une endoprothèse modulaire comprenant un corps aortique, des branches iliaques et, selon les besoins, des extensions iliaques.

Le système d'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX est composé :

- d'un corps aortique et son cathéter de mise en place ;
- Des branches iliaques et leurs cathéters de mise en place ;
- D'extensions iliaques et leurs cathéters de mise en place, selon les besoins ;
- un kit de remplissage ;
- un auto-injecteur.

❶ **Le corps aortique** est composé d'un stent proximal pour la fixation surrénale et d'un implant en PTFE à faible perméabilité. Le stent est muni d'ancrages intégrés pour permettre la fixation sur la paroi aortique. Le stent en nitinol est radio-opaque. Il contient des repères radioopaques le long du bord proximal de l'endoprothèse.

Le corps de l'implant contient un plusieurs bagues gonflables qui sont remplies d'un polymère liquide (à base de polyéthylène glycol) qui se solidifie pendant le déploiement. L'implant en PTFE possède un orifice de remplissage qui relie les bagues gonflables au cathéter de mise en place.

Les corps aortiques existent dans des diamètres de 20 à 34 mm et une longueur de 80 mm.

❷ **Les branches et les extensions iliaques** sont formées de stents en nitinol encapsulés dans du PTFE à faible perméabilité sur lequel sont disposés des repères radioopaques. Les branches iliaques sont déployées dans les sections de ramification du corps aortique. La force radiale du stent assure la fixation et l'étanchéité de l'interface entre le corps aortique et chaque branche iliaque, entre la branche et l'extension iliaques et entre la branche/l'extension iliaque et son site de destination dans l'artère iliaque.

Les jambages iliaques ont des formes droites ou évasées, un diamètre proximal de 14 mm et un diamètre distal variant de 10 à 28 mm, leur longueur varie de 80 à 160 mm.

Les extensions iliaques ont des diamètres proximal et distal variant de 10 à 28 mm, et une longueur de 45 mm.

❸ **Système de mise en place**

Le corps aortique, les branches iliaques et les extensions iliaques sont préchargés dans des cathéters de mise en place. Sur les cathéters de mise en place, une lumière permet d'utiliser un guide afin de faciliter l'accès et le déploiement. Le cathéter interne des systèmes de mise en place de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX peut être retiré à travers la gaine externe, cette dernière restant dans le système vasculaire pour faciliter l'introduction

¹ Avis de la Commission du 11 février 2014 relatif à OVATION endoprothèse aortique abdominale. HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4513_OVATION_11_fevrier_2014_\(4513\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4513_OVATION_11_fevrier_2014_(4513)_avis.pdf).

² Avis de la Commission du 11 février 2014 relatif à OVATION PRIME endoprothèse aortique abdominale. HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4527_OVATION_PRIME_11_fevrier_2014_\(4527\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4527_OVATION_PRIME_11_fevrier_2014_(4527)_avis.pdf).

des dispositifs auxiliaires. Le système de mise en place du corps aortique inclut une lumière de croisement intégrée en option qui facilite l'accès du guide.

- Le corps aortique est déployé par l'intermédiaire du cathéter de mise en place dédié (diamètre externe (DE) 14 F ou 15 F).
- Les branches iliaques controlatérales et ipsilatérale sont toutes les deux déployées à travers des cathéters de mise en place dédiés (DE 12 F à 15 F).

④ Kit de remplissage et auto-injecteur

Le polymère de remplissage est formé de trois composants mélangés avant l'injection (20 reprises au minimum en appuyant en alternance sur les deux pistons des seringues). Après mélange et injection dans l'implant, les composants forment un polymère radio-opaque qui remplit les bagues d'étanchéité des canaux dans la paroi du corps aortique de l'implant. La radio-opacité du polymère de remplissage se dissipe au fil du temps. Elle n'est plus visible sous radioscopie, radiographie ou tomodensitométrie au bout de 1 à 2 mois après l'implantation.

Seul le kit CustomSeal étant utilisé, le temps de désolidarisation est de 14 minutes. L'injection doit être réalisée moins de 2 minutes après le mélange.

L'auto-injecteur applique une pression contrôlée pour injecter le polymère de remplissage dans l'implant.

L'endoprothèse OVATION PRIME est une évolution de l'endoprothèse OVATION. Elles diffèrent par leur cathéter de largage, le dispositif OVATION PRIME disposant d'une languette située sur le corps aortique qui permet au jambage controlatéral d'être contraint dans le système de distribution au cours du déploiement.

OVATION iX est une évolution de l'endoprothèse OVATION PRIME. Elles diffèrent :

- par leur cathéter de largage, dont le diamètre a été réduit.
- Par un « pont » de séparation des jambages intégré au corps aortique des endoprothèses OVATION iX. La présence du « pont de séparation » facilite un accès controlatéral fiable même pour des anatomies difficiles (vaisseaux étroits/tortueux). Il améliore l'utilisation en fournissant une alternative à la canulation rétrograde. Ce pont est entièrement enlevé avec le cathéter de mise place du corps aortique et ne reste pas dans l'endoprothèse.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'implantation d'une endoprothèse aortique permet :

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

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

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 48, 08/08/2017), les actes associés à la pose d'une endoprothèse aortique abdominale sont référencés sous les chapitres « Pose d'endoprothèse dans l'aorte abdominale et l'artère iliaque commune ».

DGLF001	Pose d'endoprothèse couverte bifurquée aorto-bi-iliaque, par voie artérielle transcutanée
EDLF005	Pose d'endoprothèse couverte dans l'artère iliaque commune et/ou l'artère iliaque externe, par voie artérielle transcutanée
EDLF004	Pose d'endoprothèse couverte dans l'artère iliaque commune et/ou l'artère iliaque externe avec embolisation de l'artère iliaque interne, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE 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

Dans ses avis relatifs aux demandes d'inscription des endoprothèses aortique abdominale OVATION et OVATION PRIME du 11 février 2014, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant.

Ces avis étaient argumentés à l'aide de 2 études spécifiques :

- une étude observationnelle (PMA P120006) prospective, internationale, multicentrique (36 centres) non comparative portant sur 161 patients avec anévrismes de l'aorte abdominale et suivis pendant 12 mois.
une étude observationnelle post-marketing prospective multicentrique non comparative prévoyant l'inclusion de 500 patients qui seront suivis à 5 ans dont l'analyse intermédiaire porte sur 393 patients (242 patients avec endoprothèse OVATION, 148 patients avec endoprothèse OVATION PRIME) dans 8 centres. Les données à 6 mois de suivi sont disponibles pour 226 patients et à 12 mois pour 124 patients.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

L'ensemble des études fournies dans le dossier sont spécifiques des endoprothèses aortiques abdominales OVATION et OVATION PRIME.

Quatre études sont fournies dans le dossier :

- L'étude de Mehta³ et al/ prospective, multicentrique (36 centres aux États-Unis, Chili et Allemagne), simple bras, internationale dont les résultats à 1 an étaient fournis en 2014. **Les résultats à 4 ans de cette étude sont fournis pour cette nouvelle demande sous la forme d'un rapport d'étude.**
- Une étude de suivi, prospective, multicentrique simple bras, internationale incluant 320 patients. Le suivi prévu est de 5 ans. Au moment de l'analyse au 27 septembre 2016, ■■■ étaient éligibles à une visite de suivi à 1 an ; ■■■ patients à 2 ans ; ■■■ patients à 3 ans ; ■■■ patients à 4 ans ; ■■■ patients à 5 ans.
- La publication de l'étude observationnelle⁴ européenne post-marketing, incluant 500 patients suivis à 1 an est fournie dans le dossier ainsi qu'un rapport interne rapportant les résultats à 4 ans. Les résultats chez 393 patients parmi lesquels 124 suivis à 1 an étaient décrits dans l'avis de la CNEDIMTS en 2014.
- L'étude rétrospective, multicentrique de De Donato⁵ et al/ incluant 161 patients avec suivis médian de 32 (24 – 50) mois.

❶ L'étude Mehta et al/ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION chez des patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale nécessitant une intervention, éligible à la chirurgie ouverte (ASA I, II ou III selon la classification de *American Society of Anesthesiologists* ou ASA IV si l'espérance de

³ Manish Mehta, MD, MPH, Francisco E. Valdés, MD, Thomas Nolte, MD, Gregory J. Mishkel, MD, William D. Jordan, MD, Bruce Gray, DO, Mark K. Eskandari, MD and Charles Botti, MD, on behalf of "A Pivotal Clinical Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the Ovation Abdominal Stent Graft System" Investigators, One-year outcomes from an international study of the Ovation Abdominal Stent Graft System for endovascular aneurysm repair, *Journal of Vascular Surgery* 2014;59:65-73.

⁴ Storck M, Nolte T, Tenholt M, Maene L, Maleux G, Scheinert D. Women and men derive comparable benefits with an ultra low profile endograft: 1-year results of the European OVATION registry. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017 Oct;58(5):658-664.

⁵ De Donato G, Setacci F, Bresadola L, Castelli P, Chiesa R, Mangialardi N, Nano G, Setacci C; TriVascular Ovation Italian Study. Aortic neck evolution after endovascular repair with TriVascular Ovation stent graft. *J Vasc Surg*. 2016 Jan;63(1):8-15.

vie était supérieure à 1 an) et ayant des caractéristiques aortoiliaques adaptées à la mise en place d'une endoprothèse OVATION.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés ≥ 18 ans
- Patients ayant un anévrisme aortique abdominale sous rénal éligible à la chirurgie ouverte, ayant les caractéristiques suivantes :
 - Diamètre $\geq 5,0$ cm,
 - Augmentation du diamètre $> 0,5$ cm durant les 6 derniers mois,
 - Diamètre du sac anévrisimal 1,5 fois supérieur au diamètre de l'aorte non-anévrismale adjacente,
 - Longueur du collet proximal ≥ 7 mm,
 - Longueur du site de fixation ≥ 10 mm sur l'artère iliaque,
 - Diamètre du collet proximal 16 - 30 mm,
 - Diamètre du site de fixation des artères iliaques entre 8 et 20 mm,
 - Angle du collet proximal de $\leq 60^\circ$ si la longueur de collet ≥ 10 mm, ou $\leq 45^\circ$ pour une longueur de collet proximal < 10 mm ;

Le dispositif utilisé était l'endoprothèse OVATION, version précédente de l'endoprothèse OVATION iX.

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux d'événements indésirables majeurs (EIM) à 30 jours définis par la survenue d'un des événements suivants :

- décès
- infarctus du myocarde
- accident vasculaire cérébral (AVC) excluant les accidents ischémiques transitoires
- insuffisance rénale
- Insuffisance respiratoire
- paralysies excluant les paraparesies
- ischémie de l'intestin
- perte de sang durant la procédure $\geq 1\ 000$ ml.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de succès du traitement à 1 an défini par :

- le taux de succès technique défini comme l'insertion réussie du système de pose dans le système vasculaire et le déploiement réussi du dispositif ;
- et l'absence de tous les événements suivants : endofuite⁶ de type I, ou de type III à 1 an, la migration de l'endoprothèse (> 10 mm) à 1 an comparé à la mesure du 1^{er} mois, augmentation⁷ du diamètre de l'anévrisme à 1 an, l'absence de rupture, et conversion en chirurgie ouverte à 1 an.

Les événements indésirables étaient évalués par un comité d'adjudication indépendant. Les images étaient revues par un laboratoire indépendant.

Le protocole a prévu la comparaison du taux de succès à 1 an à un taux de référence fixé à 80 %.

L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à comparer le taux d'EIM à un taux de référence fixé à 21 % et établit à partir de la littérature (taux de 11 % provenant de l'étude Turnbull *et al*⁸ auquel 10 % de marge de non-infériorité a été ajouté).

⁶ Classification des types d'endofuites (J Vasc Surg 2002; 35:1032)

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

⁷ Augmentation > 5 mm par rapport à la mesure réalisée à 1 mois

⁸ Turnbull IC, Criado FJ, Sanchez L, Sadek M, Malik R, Ellozy SH, Marin ML, Faries PL. Five-year results for the Talent enhanced Low Profile System abdominal stent graft pivotal trial including early and long-term safety and efficacy. J Vasc Surg. 2010;51:537-544

Avec un taux d'EIM attendu de 11 %, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral, une puissance de 96 % est atteinte dès lors que 150 patients sont évaluables à 30 jours. Le taux d'attrition à 1 an étant estimé à 15 % à 1 an, le critère de jugement principal d'efficacité pourrait être évalué chez 128 patients. Avec critère de jugement principal d'efficacité attendu de 88,2 %, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 15 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 128 patients ont complété le suivi à 1 an.

Entre novembre 2009 et mai 2011, 161 patients (âge moyen 73 ± 8 ans et 141/161 (87,6%) hommes) étaient inclus. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 2. Le suivi des patients est décrit dans le tableau 1.

Tableau 1 : Suivis des patients de l'étude Mehta et al

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Nombre de patients éligibles	152				
Décès	4				
Sortis de l'étude	4				
Perdus de vue	1				

Cent soixante et un corps aortiques étaient implantés et 366 jambages iliaques (incluant les extensions iliaques) : 3 modules de l'endoprothèse OVATION ont été implantés chez 126 (78,3 %) patients, 4 modules chez 26 (16,1 %) et 5 modules chez 9 patients.

Tableau 2 : Caractéristiques patients à l'inclusion (étude Mehta et al)

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Nombre de patients (n = 161)
Age (années) Moyenne $\pm$ Ecart-type	73 $\pm$ 8
Hommes (%)	141
Score ASA	
ASA 1	9 (6 %)
ASA 2	45 (28 %)
ASA 3	96 (60 %)
ASA 4	11 (7 %)
Co-morbidités n	
Tabagisme	113
Angor	11
Arythmie	35
Insuffisance cardiaque congestive	12
Infarctus du myocarde	33
Hypertension artérielle	136
Diabète	34
Bronchopneumopathie chronique obstructive	44
Accident vasculaire cérébral	13
Insuffisance rénale	22
Diamètre maximal du sac anévrysmal aortique (mm)	
Moyenne $\pm$ Écart-type	54 $\pm$ 9
Longueur du collet proximal, mm	
Moyenne $\pm$ Écart-type	23 $\pm$ 13
Angle du collet proximal	19 $\pm$ 14°

Résultats de la procédure

Le taux de succès de la procédure (déploiement avec succès de l'endoprothèse) était de 100 % (161/161).

Sécurité

Le taux d'EIM à 30 jours était de 2,5 % (4/161) avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 5,4 %. Ce taux était significativement inférieur par rapport à l'objectif de performance de 21 %.

Les événements majeurs rapportés sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux d'événements indésirables majeurs à 30 jours et à 1 an (étude Mehta et al)

Résultats critère principal de sécurité	30 jours	1 an
Taux d'EIM (n/N (%))	4/161 (2,5%)	10/161 (6,2 %)
Mortalité toute cause ^{9*}	1/161 (0,6%)	4/161 (3 %)
Infarctus du myocarde	2/161 (1,2%)	4/161 (3 %)
Insuffisance rénale	2/161 (1,2%)	2/161 (1,2%)
Insuffisance respiratoire	1/161 (0,6%)	2/161 (1,2%)
Paralysie	0/161 (0%)	0/161 (0%)
AVC	0/161 (0%)	0/161 (0%)
Ischémie de l'intestin	1/161 (0,6%)	2/161 (1,2%)
Perte de sang lors de la procédure ≥ 1 000 ml	2/161 (1,2%)	2/161 (1,2%)

*les causes de décès étaient les suivantes : coagulation intravasculaire disséminée, sepsis, insuffisance respiratoire, défaillance multi-viscérale, et rupture d'anévrisme thoracoabdominal suspecté

Les taux de rupture, de conversion, de mortalité toute cause et de mortalité liée à l'anévrisme jusqu'à 5 ans sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Taux de rupture, conversion, mortalité toute cause et mortalité lié au dispositif jusqu'à 5 ans

Résultats critères secondaires de sécurité	Rupture d'anévrisme	Conversion vers la chirurgie	Mortalité toute cause	Mortalité liée à l'AAA
de 0 à 30 jours	0/161 (0%)	0/161 (0%)	1/161 (0,6 %)	1/161 (0,6 %)
de 0 à 365 jours	0/161 (0%)	0/161 (0%)	4/161 (2,5%)	1/161 (0,6%)
De 366 à 730 jours				
De 731 à 1095				
De 1096 à 1460				
De 1461 à 1825				

A 1 an, 62/161 (38,5 %) événements indésirables graves étaient rapportés (dont 21 survenus en 0 et 30 jours).

Les événements indésirables (EI) liés au dispositif ont été rapportés chez 6/161 (3,7 %) des patients, ceux liés à la procédure ont concernés 71/161 (44,1 %) patients dans les 12 mois suivant l'opération

Les événements indésirables décrits dans le rapport d'étude sont décrits dans le tableau 5. Ces événements sont les événements rapportés par les sites et n'ont pas été adjudiqués par un comité indépendant (rapport d'étude).

Tableau 5 : Événements indésirables de l'étude « pivot » jusqu'à 5 ans (rapportés par les sites)

	De 0 à 365 jours	De 366 à 730 jours	De 731 à 1095 jours	De 1096 à 1460 jours	De 1461 à 1825
EIG	76/161 (47,2 %)				
EIG liés à la procédure	16/161 (9,9 %)				
EIG liés au dispositif	5/161 (5,0 %)				

*endofuite de type 1a

**occlusion d'un jambage iliaque

⁹ Un patient est décédé avant les 30 jours post-opératoires. Un centre a rapporté une fuite de polymère au niveau du corps aortique et le patient a fait un choc anaphylactique. Il n'y a pas eu de signe d'embolie, et l'anévrisme a été exclu de façon satisfaisante. Suite au choc anaphylactique, le patient a été transféré en soins intensifs. Au 16^{ème} jour post-opératoire, le patient a eu une coagulation intra-vasculaire disséminée et un sepsis abdominal. Le patient est décédé le 17^{ème} jour. L'incident a été rapporté à la FDA en tant qu'événement indésirable imprévu. Les inclusions dans l'étude ont été suspendues temporairement jusqu'à réalisation de la modification appropriée au niveau du connecteur liant le corps aortique et le kit de remplissage. A la suite de cette modification aucun autre EI imprévu n'a été rapporté.

Dans le rapport clinique, le décès a été imputé à l'anévrisme car il est intervenu dans les 30 jours post-opératoire.

Efficacité

A un an le taux de succès du traitement était de 99 % avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 97 %.

Ce taux est supérieur à l'objectif de performance de 80 %. L'analyse par un laboratoire indépendant établi qu'il n'y avait aucune endofuite de type I (des centres ont cependant rapporté 3 cas d'endofuites de type I, non confirmées par le laboratoire indépendant), de type III ou de type IV, et aucune migration de l'endoprothèse. Les composantes de ce critère sont décrites dans le tableau 7.

Une augmentation du diamètre de l'anévrisme a été rapportée par le laboratoire indépendant chez 1 patient (1%), mais le centre concerné ne l'a pas rapporté.

Les principaux critères d'efficacité sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Critères d'efficacité à 30 jours et à 1 an (étude Mehta et al)

Résultats d'efficacité ^a	30 jours	1 an
Endofuite (n/N (%))	68/153 (44 %)	55/143 (39 %)
Type I	0/153 (0 %)	0/143 (0 %)
Type II	62/153 (41 %)	49/143 (34 %)
Type III	0/153 (0 %)	0/143 (0 %)
Type IV	0/153 (0 %)	0/143 (0 %)
Origine indéterminée	6/153 (4 %)	6/143 (4 %)
Migration	NA	0 (0/150)
Augmentation du diamètre de l'anévrisme		
≥ 5 mm augmentation	NA	1/150 (0,7 %)
< 5 mm	NA	101/150 (67 %)
≥ 5 mm diminution	NA	48/150 (32 %)
Fracture de stent	1/157 (0,6 %)	4/146 (3 %)
Événements cliniques ^b		
Échec de l'accès au site	0/161 (0%)	NA
Échec du déploiement	0/161 (0%)	NA
Rupture de l'anévrisme	0/161 (0%)	0/161 (0%)
Conversion en chirurgie ouverte	0/161 (0%)	0/161 (0%)
Ré interventions liées à l'anévrisme-	2/161 (1 %)	10/1161 (6 %)

a dénominateur = imagerie évaluable par le core laboratory

b rapporté par le site à 1 an

c les réinterventions étaient associées à 3 endofuites de type I, 3 endofuites de type II, 3 cas de sténose du corps principal, et 3 cas de sténose ou d'occlusion du jambage iliaque

Les données à 5 ans issues du rapport d'étude sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Critères d'efficacité de l'étude « pivot » à 5 ans

Résultats d'efficacité ^a	1 an*	2 ans*	3 ans*	4 ans*	5 ans*
Endofuite (n/N (%))	56/143 (39 %)				
Type I	0/143 (0 %)				
Type II	51/143 (34 %)				
Type III	0/143 (0 %)				
Type IV	0/143 (0 %)				
Origine indéterminée	6/143 (4 %)				
Migration	NA				
Augmentation du diamètre de l'anévrisme					
> 5 mm augmentation	2/150 (1,3 %)				
≤ 5 mm	99/150 (66 %)				
> 5 mm diminution	48/150 (32 %)				
Fracture de stent	4/147 (3 %)				

*Les intervalles d'analyse étaient les suivants : 6 mois (91 à 304 jours), 1 an (305 à 547 jours), 2 ans (548 à 911 jours), 3 ans (912 à 1277 jours) et 5 ans (1643 à 1885 jours)

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

Taux de réintervention lié à l'anévrisme

Le taux de réintervention lié à l'anévrisme (. Les raisons de ces réinterventions étaient :

- à 1 an de de 10/161 (6,2 %) (2 patients ont eu une réintervention pour traiter 2 causes) : 3 endofuites de type I, 3 endofuites de type II, 3 sténoses du corps principal, 2 occlusions d'un jambage iliaque et 1 sténose d'un jambage iliaque ;
- de 366 à 730 de : endofuite de type I, endofuites de type II ;
- de 731 à 1095 jours de : endofuites de type II et occlusion d'un jambage iliaque ;
- de 1096 à 1460 jours de : endofuites de type II et occlusions d'un jambage iliaque ;
- de 1461 à 1825 jours de : endofuite de type I, endofuites de type II

Cette étude comporte des limites, notamment en raison de l'absence d'un bras comparateur mais également en raison du critère principal d'efficacité pour lequel la comparaison est effectuée avec un taux de référence fixé arbitrairement (80 %) et du critère principal de sécurité pour lequel la comparaison est effectuée avec un taux de référence émanant de la littérature additionné d'une marge de 10 % fixée arbitrairement. Les résultats à plus d'un an sont des résultats intermédiaires.

② Données de suivi à long terme de plusieurs cohortes

Cette étude prospective multicentrique (49 centres) simple bras avait pour objectif d'évaluer à long terme l'efficacité et la tolérance des endoprothèses aortiques abdominales OVATION et OVATION PRIME.

Le critère de jugement principal était la survie à 5 ans sans décès liés à l'anévrisme. L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à comparer la survie à 5 ans sans décès liés à l'anévrisme à un taux de référence fixé à 92 % (marge de non infériorité de 5 %).

Avec un taux de survie à 5 ans attendu de 97 % pour la gamme OVATION sur le critère de résultat principal, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 40 % (incluant un taux de décès non lié à l'anévrisme de 23 %) à 5 ans, une puissance de 90 % est atteinte dès lors que 320 patients ont complété le suivi.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés ≥ 18 ans
- Patients ayant un anévrisme aortique abdominale sous rénal éligible à la chirurgie ouverte (ASA I, II ou III et ASA IV si l'espérance de vie était supérieure à 1 an), ayant les caractéristiques suivantes :
 - Diamètre $\geq 5,0$ cm,
 - Augmentation du diamètre $> 0,5$ cm durant les 6 derniers mois,
 - Diamètre du sac anévrisimal 1,5 fois supérieur au diamètre de l'aorte non-anévrismale adjacente,
 - Longueur du collet proximal ≥ 7 mm,
 - Longueur du site de fixation ≥ 10 mm sur l'artère iliaque,
 - Diamètre du collet proximal 16 - 30 mm,
 - Diamètre du site de fixation des artères iliaques entre 8 et 20 mm,
 - Angle du collet proximal de $\leq 60^\circ$ si la longueur de collet ≥ 10 mm, ou $\leq 45^\circ$ pour une longueur du collet proximal < 10 mm ;

Les patients inclus comprenaient :

- tous les patients inclus dans l'étude « pivot », (n = 161),
- les patients inclus dans les mêmes centres que l'étude pivot (n = 77),
- les patients dans de nouveaux centres (*de novo*) (n = 82).

Trois cent vingt patients (homme : 88 % Pivot, 68 % Accès Continu, 77% *De novo*), âge moyen de 73 ans) étaient inclus.

Au moment de l'analyse au 27 septembre 2016, étaient éligibles à une visite de suivi à 1 an ; patients à 2 ans ; patients à 3 ans ; patients à 4 ans ; patients à 5 ans.

Cinquante-quatre patients étaient décédés, 44 patients étaient sortis de l'étude, et 10 patients étaient perdus de vue.

Sécurité

- La mortalité liée à l'anévrisme était de 0,3% (1/320) pour les 3 cohortes combinées à 1 an, un nouveau décès lié à une rupture d'anévrisme est survenu entre 1461 et 1825 jours 0,8% (1/129). La cause du décès a été précédemment décrit dans l'étude « pivot ».
- La mortalité toutes causes pour les 3 cohortes combinées était de 3,4% (11/320) à 1 an, [REDACTED] entre 366 et 730 jours, [REDACTED] entre 731 et 1095 jours, [REDACTED] entre 1096 et 1460 jours et [REDACTED] entre 1461 et 1825 jours.
- Une rupture d'anévrisme a été rapportée au cours du suivi dans les 3 cohortes combinées.
- Conversions chirurgicales : Aucune conversion chirurgicale n'a été rapportée sur l'ensemble des cohortes.
- Événements indésirables graves : A 1 an, 132/320 (41,3 %) événements indésirables graves étaient rapportés dans les 3 cohortes combinées, 33/320 étaient liées à la procédure et 10/320 (3,1 %) au dispositif.

Efficacité

- Aucune migration du dispositif n'a été rapportée.
- Intégrité du dispositif : des fractures dans le dispositif ont été identifiées par le laboratoire indépendant à 12 mois de traitement chez 0,4 % (1/266) des patients des 3 cohortes ;
- Endofuites : Aucune endofuite de type I, III ou IV n'ont été identifiées sur les 5 ans de suivi chez l'ensemble des 3 cohortes.
- Réinterventions : Les taux de réinterventions sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux de réinterventions rapportés dans l'étude de suivi

	1 an % (n/N)	30 jours % (n/N)	31 à 365 jours % (n/N)	2 ans % (n/N)	3 ans % (n/N)	4 ans % (n/N)	5 ans % (n/N)
Cohortes combinées	5,3% (17/320)	0,9% (3/320)	4,4% (14/316)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cette étude comporte des limites, notamment en raison de l'absence d'un bras comparateur. Les résultats de cette étude sont intermédiaires.

③ L'étude observationnelle prospective, multicentrique, européenne, post-commercialisation (rapport d'étude) avait pour objectif d'évaluer en conditions réelles d'utilisation l'efficacité et la tolérance des endoprothèses aortiques abdominales OVATION et OVATION PRIME chez des patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale éligible à un traitement endovasculaire. Les données décrites sont issues d'un rapport d'étude.

Le critère de jugement principal était le succès du traitement à 12 mois après la procédure.

Ce critère associait :

- Le succès technique : introduction et déploiement de l'endoprothèse
- Le succès clinique à 12 mois après la procédure et défini par l'absence :
 - D'augmentation du diamètre de l'AAA
 - d'Endofuite de type I ou III
 - de rupture de l'anévrisme
 - de conversion chirurgicale
 - de Migration de l'endoprothèse
 - -d'occlusion de l'endoprothèse.

Aucune hypothèse statistique n'était prévue. Le taux de succès du traitement ne devait pas être inférieur à 87 %, 500 patients devaient être inclus avec un risque de première espèce de 5 % suivant un test unilatéral et un taux d'attrition à un an de 10 %.

Entre mai 2011 et décembre 2013, 501 patients (432 hommes, âge moyen 73 ± 7,8 ans) étaient inclus dans 30 centres en Europe. Une endoprothèse OVATION était implantée chez 264 (52,7 %) patients et une endoprothèse OVATION PRIME chez 237 (47,3 %) patients.

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

A 1 an, 421 patients étaient suivis, 371 à 2 ans, 191 à 3 ans et 31 patients à 4 ans. Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients et de l'anévrisme

Caractéristiques des patients et de l'anévrisme l'inclusion	Nombre de patients (n = 501)
ASA	
ASA 1	50 (10,0%)
ASA 2	182 (36,3 %)
ASA 3	234 (46,7 %)
ASA 4	10 (2,0 %)
Inconnu	25 (5,0 %)
Co-morbidités n	
Fumeurs	239 (47,7 %)
Coronaropathie	205 (40,9 %)
Arythmie	61 (12,2 %)
Hypertension artérielle	346 (69,1 %)
Diabète	87 (17,4 %)
Bronchopneumopathie chronique obstructive	114 (22,8 %)
Accident vasculaire cérébral	36 (7,2 %)
Insuffisance rénale	37 (7,4 %)
Diamètre de l'AAA, mm (n = 498)	
Moyenne ± Ecart-type - Intervalle (min, max)	55,5 ± 9,8 (26-110)
Longueur du collet proximal, mm (n = 493)	
Moyenne ± Ecart-type - Intervalle (min, max)	23,8±11,4 (5-70)
Angle du collet proximal	15,0 ±19,8 ° (0-73,0)

La durée moyenne de séjour à l'hôpital était de $5,3 \pm 5,2$ jours (n = 499). Au cours de la procédure d'implantation, les pertes sanguines étaient en moyenne de $146,6 \pm 140,1$ ml (n = 414) et la durée d'anesthésie a été en moyenne de $149,8 \pm 69,4$ min.

– Succès du traitement

Le taux de succès du traitement de l'anévrisme à 1 an était de 475/501 (94,8 %). Les composantes de ce critère sont décrites dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résultat du critère de jugement principal d'efficacité

Succès du traitement	Nombre total de patients (N = 501)
Succès technique (Peri-opératoire)	
Perte de perméabilité de l'endoprothèse	
Endofuite de type I ou III à	
Conversion (547 jours)	
Migration	
Augmentation du diamètre de l'anévrisme	
Rupture	
Échec technique	

* Un jambage iliaque n'avait pas pu être implanté.

**plusieurs évènements pouvaient survenir chez 1 patient

– Mortalité

Le taux de mortalité toute cause à 1 an était de [REDACTED]. Deux décès étaient liés à l'anévrisme¹⁰ dans les 30 jours suivant la procédure : un était associé à une hémorragie non résolue après traitement chirurgical d'un cancer du côlon, le second décès était dû à une ischémie périphérique causée par une microembolisation dans la partie inférieure de la jambe et induisant une défaillance multi viscérale.

L'évolution de la mortalité à 4 ans est décrite dans le tableau 11.

¹⁰ La mortalité liée à l'anévrisme était définie par tout décès associé à une rupture de l'anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale ou à toute procédure destinée à traiter l'anévrisme. Tous les décès survenant dans les 30 jours suivant la procédures étaient considérés comme liés à l'anévrisme

Tableau 11 : Taux de mortalité toute cause à 4 ans (étude Européenne post-commercialisation)

	Jusqu'à 365 jours	366 à 730 jours	731 à 1095 jours	1096 à 1460 jours
Mortalité toute cause				

- Conversion en chirurgie ouverte

Une conversion était rapportée à 1 an.

Deux conversions en chirurgie ouverte sont survenues entre 366 et 730 jours :

- Rupture d'anévrisme

Une rupture d'anévrisme était rapportée dans les 30 jours associé à une endofuite de type IB.

- Réintervention liée à l'anévrisme

Le taux de réintervention lié à l'anévrisme est décrit dans le tableau 11.

Tableau 12 : Taux de mortalité toute cause à 4 ans (étude Européenne post-commercialisation)

	Jusqu'à 365 jours	366 à 730 jours	731 à 1095 jours	1096 à 1460 jours
Réinterventions liées à l'anévrisme				

*les causes des réinterventions à 1 an étaient les suivantes (occlusion du corps principal (n = 2, sténose du corps principal (n = 1), occlusion du jambage iliaque (n = 10), sténose du jambage iliaque (n = 4), endofuite de type Ia (n = 7), endofuite de type IB (n = 5), endofuite de type II (n = 8) ; endofuite de type III (n = 2), occlusion vasculaire (n = 1)

** les causes des réinterventions étaient les suivantes : endofuite de type IA (n = 2), endofuite de type IB (n = 1), endofuite de type II (n = 5)

*** les causes des réinterventions étaient les suivantes : endofuite de type IA (n = 1), endofuite de type II (n = 10), autre (n = 1)

+ les causes des réinterventions étaient les suivantes : endofuite de type IA (n = 2), endofuite de type II (n = 3)

- Endofuite, Migration

Les taux d'endofuites et de migration sont décrits dans le tableau 12.

Tableau 13 : Taux d'endofuite et de migration à 4 ans (rapporté par les sites)

	1 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
Endofuite (n/N (%)) (rapportés par les sites)					
Type I					
Type III					
Migration					

Une occlusion d'un jambage iliaque était rapporté chez patients à 1 mois, des patients à 1 an.

Les résultats de cette étude sont intermédiaires.

④ L'étude multicentrique (13 centres italiens), rétrospective de Donato et al/ avait pour objectif l'efficacité et la tolérance d'OVATION chez des patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale. Les données cliniques péri-opératoires ainsi que celles de la dernière visite de suivi étaient recueillies. Les scanners disponibles avec un suivi minimum de 24 mois étaient envoyés et lus en aveugle par un laboratoire central.

Le critère de jugement principal était l'absence de dilatation du collet pour les zones situées au niveau de la première bague d'étanchéité (zone C) et de la zone située entre l'artère rénale la plus basse et la partie supérieure de la première bague d'étanchéité (zone B).

Entre décembre 2010 et novembre 2012, 161 patients (âge moyen $75,2 \pm 3$ ans ; 148 (92 %)). Le diamètre moyen de l'anévrisme de l'aorte abdominale était de $57,7 \pm 9$ mm à l'inclusion.

La durée de suivi médiane était de 32 mois (24 – 50 mois), durant cette période 17 patients étaient décédés et 15 patients étaient perdus de vue.

Efficacité

Le taux de succès technique¹¹ à l'inclusion était de 98,1 % (2 endofuite de type IA (une endofuite corrigée au cours de la procédure par l'implantation d'une endoprothèse auto-expansible) et une occlusion d'une endoprothèse traitée par un pontage femorofemoral). Le taux de succès clinique¹² était de 95,1 % à 2 ans (tableau 12).

Tableau 14 : Taux de succès clinique (Donato et al)

Succès clinique	2 ans
Succès clinique primaire	95 %
Mort liée au AAA	0
Endofuites type I et III	3 (2 %)
Expansion de l'anévrisme	0
Infection de l'endoprothèse	0
Thrombose de l'endoprothèse	4 (3 %)
Conversion	0
Succès clinique assisté	100 %

Les estimations de Kaplan Meir des taux de survie à 1 an étaient de 95,9 %, de 89,7 % à 2 ans, de 87,6 % à 3 ans et de 87,6 % à 4 ans.

Une réintervention était réalisée chez 8 patients durant le suivi, les raisons étaient les suivantes :

- une endofuite de type IA : 3 patients
- Occlusion d'un jambage iliaque : 4 patients
- Une endofuite de type II : 1 patient.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère rétrospectif, le caractère consécutif des inclusions n'était pas précisé. A 2 ans seuls 55,3 % des scanners étaient disponibles.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique de l'end prothèse aortique abdominale OVATION iX n'est fournie dans le dossier.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

La gamme des endoprothèses OVATION sont commercialisées en Europe depuis 2010.

Au 15 mars 2017, environ 10 000 endoprothèses aortiques OVATION, OVATION PRIME et OVATION iX ont été implantées dans le monde, et 464 déclarations de matériovigilance ont été enregistrées dans le monde, dont 5 en France.

Six incidents ont été rapportés en France sur 26 endoprothèses. OVATION était implantée dans le cadre de l'étude PMR. Les données de matériovigilance en France sont décrites dans le tableau 15.

Tableau 15 : Données de matériovigilance En France

Ovation, Ovation Prime et Ovation iX En France	2012	2013	2014	2015	2016
Ventes (nb implantations)	21	1	4	0	0
Événements matériovigilance rapportés	2	2	0	1	1
Endofuite, Type Ia	0	2	0	0	0
Endofuite, Type Ib	1	0	0	0	1
Endofuite, Type IIIa	0	0	0	1	0
Événement sans impact sur patient	1	0	0	0	0
Ré-intervention	1	2	0	0	0
Sténose – de jambage iliaque (<100%)	0	0	0	0	1

¹¹ Le taux de succès technique était définie par tout événement périopératoire se produisant entre le début de la procédure et jusqu'à 24 heures après la procédure

¹² Le taux de succès Clinique était définie par l'absence de décès liés à l'anévrisme, d'endofuite de type I ou III, d'infection sur l'end prothèse ou de thrombose de l'end prothèse, d'augmentation du diamètre de l'anévrisme > 5 mm, de rupture de l'anévrisme ou de conversion.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La Commission constate l'absence de données relatives à la mortalité globale, aux complications (endofuite, migration), au taux de conversion chirurgicale, à l'évolution et à la rupture de l'anévrisme, à long terme, c'est-à-dire au-delà de 5 ans, représentatives de la pratique française.

Au total, 3 études incluant au total plus de 800 patients et utilisant les endoprothèses aortiques abdominales OVATION et OVATION PRIME, version antérieure d'OVATION iX avec un suivi au maximum de 5 ans ont été retenues.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de référence des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale est la mise à plat-greffe avec ouverture du sac anévrisimal et implantation d'une prothèse synthétique.

Cette technique a l'avantage d'être efficace, fiable et d'avoir un recul de plus de 20 ans.

La mortalité périopératoire est inférieure à 5 % dans la majorité des séries d'anévrisme de l'aorte abdominale non rompus, mais elle augmente de façon importante, jusqu'à 15 %, chez les malades à risque chirurgical élevé.

L'implantation d'une endoprothèse aortique abdominale est une technique plus récente qui représente une alternative au traitement conventionnel, notamment chez les patients à risque chirurgical élevé.

Les recommandations de l'European Society of Cardiology¹³ préconisent un traitement (chirurgical ou endovasculaire) des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale chez des patients ayant un anévrisme de diamètre > 55¹⁴ mm ou une augmentation du diamètre de l'anévrisme d'au moins 1 cm par an.

Le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale est une alternative au traitement chirurgical de mise à plat-greffe.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission accepte d'extrapoler les données d'OVATION et OVATION PRIME à OVATION iX. L'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX est établi chez des ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5,5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année et respectant les critères anatomiques suivants :

-collet sans thrombus circonférentiel ni calcifications majeures

-collet proximal à bords parallèles > 15 mm

-angle du collet proximal : - < 40°

- ou compris entre 40°et 60°, à la condition de bénéficier d'une longueur de collet supérieure à 20 mm.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une dilatation permanente de l'aorte. La croissance progressive d'un anévrisme de l'aorte abdominale est inéluctable et à terme, tout anévrisme

¹³ Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Fa k V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. Erratum in: Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2779.

¹⁴ La décision de traiter devra prendre en compte le sexe du patient

est menacé de rupture. Ce risque est d'autant plus élevé que le diamètre de l'anévrisme est large. Lorsque le diamètre de l'anévrisme est de plus de 5 cm, le risque de rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale est très variable d'une série à l'autre. En revanche, il est très faible pour des diamètres inférieurs à 5 cm. D'autre part, la dilatation anévrismale de l'aorte entraîne la formation progressive d'un thrombus sur la paroi interne du sac anévrisimal et les risques associés sont des accidents emboliques périphériques ainsi que la thrombose de l'aorte elle-même. Enfin, la gangue inflammatoire qui se développe autour de l'anévrisme peut être à l'origine d'une altération des tissus voisins.

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une pathologie évolutive le plus souvent asymptomatique et découverte à l'occasion d'un examen abdominal systématique. Grâce aux méthodes de diagnostic et de suivi, la chirurgie est programmée de plus en plus précocement^{15, 16}. Ceci permet d'éviter la rupture qui est une cause fréquente de décès des patients atteints d'anévrisme de l'aorte abdominale. La mortalité en cas de rupture de l'anévrisme est majeure (65 à 90 %¹⁷). Les risques de rupture évoluent en fonction de la taille de l'anévrisme (tableau ci-dessous).

Diamètre de l'anévrisme de l'aorte abdominale ^{18, 19}	Risque de rupture à 5 ans
Au-dessous de 4 cm	10 %
Entre 4 et 7 cm	25 %
7 et 10 cm	45 %
Au-dessus de 10 cm	60 %

Les complications de l'anévrisme de l'aorte abdominale sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des anévrismes de l'aorte abdominale varie en fonction du diamètre de l'anévrisme pris en compte et de la population étudiée (âge, sexe, facteurs de risque vasculaire)^{20,21}. Elle augmente chez l'homme et avec l'âge. On estime que 2 à 6 % de la population de plus de 65 ans sont atteints d'anévrismes de l'aorte abdominale²². La prévalence des anévrismes de l'aorte abdominale de plus de 5 cm serait chez les plus de 60 ans de 0,6 % chez l'homme et de 0,2 % chez la femme²³.

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

04.2.3. IMPACT

Les données cliniques disponibles montrent que les endoprothèses aortiques abdominales réduisent la mortalité toute cause péri-opératoire par rapport à la chirurgie ouverte mais que ce bénéfice disparaît au bout de deux ans. La mortalité liée à l'anévrisme est plus faible avec

¹⁵ Drott C, Arfvidsson B, Ortenwall P, Lundholm K. Age-standardized incidence of ruptured aortic aneurysm in a defined Swedish population between 1952 and 1988 : mortality rate and operative results. Br J Surg 1992 ; 79(2) : 175-9.

¹⁶ Thomas PR, Stewart RD. Abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 1988 ; 75(8) : 733-6.

¹⁷ Becker F, Baud JM, pour le groupe de travail ad hoc : Dépistage des anévrysmes de l'aorte abdominale et surveillance des petits anévrysmes de l'aorte abdominale : argumentaire et recommandations de la société française de médecine vasculaire. Journal des Maladies Vasculaires 2006 ; 31 (5) : 260-76

¹⁸ Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW. Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A populationbased study. N Engl J Med 1989 ; 321(15) : 1009-14.

¹⁹ Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL. Management of small abdominal aortic aneurysms. Early surgery vs watchful waiting. JAMA 1992 ; 268(19) : 2678-86.

²⁰ Wilmink AB, Forshaw M, Quick CRG, Hubbard CS, Day NE. Accuracy of serial screening for abdominal aortic aneurysms by ultrasound. J Med Screen 2002 ; 9(3) : 125-7

²¹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prothèses endoaortiques : évaluation clinique et économique. Paris : ANAES ; 1999.

²² Scott RA, Tisi PV, Ashton HA, Allen DR. Abdominal aortic aneurysm rupture rates : a 7- year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. J Vasc Surg 1998 ; 28(1) : 124-8.

²³ Becker F, Baud JM, pour le groupe de travail ad hoc : Dépistage des anévrysmes de l'aorte abdominale et surveillance des petits anévrysmes de l'aorte abdominale : argumentaire et recommandations de la société française de médecine vasculaire. Journal des Maladies Vasculaires 2006 ; 31 (5) : 260-76.

les endoprothèses mais les données existantes à long terme (8 ans) montrent une disparition de ce bénéfice après 6 ans (essais EVAR 1^{24,25} et DREAM^{26,27}). Le taux de complications liées à l'intervention et le taux de ré-interventions sont plus élevés pour les patients traités par voie endovasculaire que par chirurgie. Les principales complications des endoprothèses sont les endofuites, c'est-à-dire une exposition du sac anévrismal à la pression artérielle, nécessitant une reprise des patients.

L'utilisation des endoprothèses a un impact sur le système de santé. La pose d'endoprothèse nécessite en effet un plateau technique et une expertise spécifique des chirurgiens. Les endoprothèses ont l'avantage de réduire la durée de l'intervention, le temps de séjour en unité de soins intensifs, la durée du séjour hospitalier et d'éviter les pertes sanguines. En revanche elles nécessitent l'utilisation de produit de contraste au cours de l'intervention et un suivi post-opératoire annuel des patients par examens tomodensitométrique ou par ultrasons pour vérifier l'absence d'endofuites. De plus, le nombre de complications et de ré-interventions entraîneraient un nombre de ré-hospitalisations plus important par rapport aux patients traités par chirurgie. Il n'existe cependant pas de données comparant les durées totales d'hospitalisation entre les deux traitements.

L'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les endoprothèses aortiques abdominales, telles que OVATION iX, ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes de l'aorte abdominale sous rénale.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu par l'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX 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 les indications suivantes :

Patient ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale mesurant au moins 5,5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année et respectant les critères anatomiques suivants :

- **collet sans thrombus circonférentiel ni calcifications majeures**
- **collet proximal à bords parallèles > 15 mm**
- **angle du collet proximal : - < 40°
 - ou compris entre 40°et 60°, à la condition de bénéficier d'une longueur de collet supérieure à 20 mm.**

Le diamètre du collet proximal, l'état du collet distal (point(s) d'ancrage iliaque), les accès ilio-fémoraux doivent être compatibles avec le système de pose et l'endoprothèse utilisé.

²⁴Brown LC, Epstein D, Manca A, Beard JD, Powell JT, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) trials : design, methodology and progress. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004 ; 27(4) : 372-81.

²⁵ Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, EVAR trial participants, *et al.* Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results : randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 364(9437) : 843-8.

²⁶ Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn JD. The Dutch Randomised Endovascular Aneurysm Management (DREAM) trial. Background, design and methods. J Cardiovasc Surg 2002 ; 43(3) : 379-84.

²⁷ Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PWM, van Sambeek MRH, Balm R, *et al.* A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 2004 ; 351(16) : 1607-18.

À noter que la mise en place d'une endoprothèse aortique abdominale ne doit pas entraîner l'exclusion volontaire d'artère(s) viscérale(s) fonctionnelle(s), y compris artère hypogastrique, en dehors de l'artère mésentérique inférieure.

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

L'implantation de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION iX doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la HAS/l'ANSM incluant, entre autres :

- La nécessité d'informer les patients des avantages et des inconvénients des deux techniques et des incertitudes à long terme, et l'évolutivité possible de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Pour permettre un choix éclairé impliquant le patient, une notice d'information au patient a été validée, destinée à être mise à la disposition des praticiens.
- L'environnement opératoire : la pose d'une endoprothèse aortique abdominale ne doit être envisagée que dans un centre pluridisciplinaire regroupant des activités chirurgicale et radiologique. Ce centre doit avoir une pratique régulière de la chirurgie vasculaire, des thérapies endovasculaires et des explorations radiologiques à visée vasculaire. La collaboration radio-chirurgicale est éminemment souhaitable. La salle où se déroule la pose doit répondre à des critères de qualité chirurgicale permettant une intervention majeure et radiologique (traitement numérisé de l'image avec un mode soustraction, matériel et salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie, injecteur de produit de contraste, respect des contraintes de radioprotection du personnel). Il est important de rappeler les conditions dans lesquelles devront être pratiquées ces interventions afin d'assurer une sécurité optimale au patient. Pour les centres débutants, l'assistance d'un médecin tuteur est recommandée pour la mensuration et la pose des 6 premiers implants.
- La surveillance 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. Ces examens se dérouleront conformément aux recommandations du « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ».

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Autres endoprothèses aortiques abdominales inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune donnée clinique ne compare actuellement les différentes endoprothèses entre elles.

En l'absence d'étude clinique comparant les endoprothèses aortiques abdominales entre elles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) d'OVATION iX par rapport aux autres endoprothèses aortiques abdominales inscrites sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse aortique abdominale OVATION à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt de la technique en documentant, la mortalité globale, les complications (endofuite, migration), le taux de conversion chirurgicale, l'évolution et la rupture de l'anévrisme, à long terme, c'est-à-dire au-delà de 5 ans.

Cette étude de cohorte prospective devra concerner au moins 150 patients implantés après inscription sur la LPPR.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de la prise en charge de l'endoprothèse aortique abdominale concernée.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale mesurant au moins 5 cm de grand diamètre ou ayant augmenté d'au moins 1 cm au cours de la dernière année et respectant les critères anatomiques tels que définis dans les indications.

Une approximation de la population cible est faite en prenant en compte la population de patients atteints d'un anévrisme de l'aorte abdominale de plus de 5 cm.

Selon les données INED²⁸, au 1^{er} janvier 2014, le nombre d'adultes de plus de 60 ans en France métropolitaine est estimé à 6 821 583 hommes et 8 772 027 femmes. En appliquant à ces chiffres, les taux de prévalence évalués par Becker et *al.*²³, le nombre de personnes ayant un anévrisme de l'aorte abdominale de plus de 5 cm serait de 58 500 au total dont 41 000 hommes et 17 500 femmes. Compte tenu du caractère asymptomatique des anévrismes de l'aorte abdominale, il est difficile d'évaluer le nombre d'anévrisme de l'aorte abdominale susceptibles d'être diagnostiqués et donc pris en charge chaque année.

A défaut de données épidémiologiques françaises, la population cible des endoprothèses aortiques peut être estimée à partir du nombre de patients hospitalisés pour un anévrisme de l'aorte abdominale chaque année. En 2012, d'après les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), le nombre de séjours dans un établissement de soins pour un diagnostic principal d'anévrisme de l'aorte abdominale, sans mention de rupture (I71.4) était de 9 000.

Selon les experts, on peut considérer qu'environ 60 % des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale répondent aux conditions anatomiques permettant de poser une endoprothèse, soit environ 6 000 patients qui se répartissent de la façon suivante :

- 2 000 patients à haut risque chirurgical,
- 4 000 patients sans risque chirurgical particulier.

La Commission évalue la population cible concernée par cette demande à environ 6 000 patients par an.

²⁸ Données INED.http://www.ined.fr/fichier/t_telechargement/65633/telechargement_fichier_fr_pop.1janvier2014.fm.xls