

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 février 2020

Faisant suite à l'examen du 11/02/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 25/02/2020

CONCLUSIONS

SPYSCOPE DS II, cathéter d'accès et d'administration pour cholangiopancréatoscope simple opérateur à usage unique

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (USA)

Modèle et référence retenus : SPYSCOPE DS II - Référence : M00546610

Indications retenues :	- Diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique et / ou de l'échoendoscopie associée à des prélèvements - Traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	SPYSCOPE DS
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à SPYSCOPE DS : - dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la CPRE avec brossage cytologique et / ou de l'échoendoscopie associée à des prélèvements - et dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Aucune donnée spécifique à SPYSCOPE DS II. - Données non spécifiques : ○ Trois recommandations professionnelles (ESGE 2015, ASGE 2016, BSG 2016) ○ Une revue systématique (Kulpatcharapong 2020). - Données spécifiques à la gamme SPYSCOPE (SPYSCOPE première génération et SPYSCOPE DS) : ○ Deux rapports d'évaluation technologique (NICE 2015, ARESNIP 2012) ○ Dans le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires : une méta-analyse (Navaneethan et al. 2015), une revue systématique (Parsa et al. 2019), une étude contrôlée randomisée (Gerges et al. 2019) dont l'objectif est d'évaluer la sensibilité et la performance diagnostique de SPYSCOPE DS vs CRPE à 6 mois après la procédure de la CRPE initiale et ayant inclus 30 patients dans le groupe SPYSCOPE DS et 27 dans le groupe CRPE, ainsi que 2 études monocentriques avec collecte rétrospective des données. ○ Dans le traitement des calculs biliaires complexes : une étude contrôlée randomisée (Buxbaum et al. 2018) dont l'objectif est de déterminer si la lithotripsie au laser guidée par une cholangioscopie améliore l'élimination des gros calculs biliaires par rapport aux approches conventionnelles et ayant inclus 42 patients dans le groupe SPYSCOPE et 18 dans le groupe thérapies conventionnelles, ainsi que 14 études (dont 6 multicentriques et/ou prospectives). ○ Pour l'évaluation des effets indésirables : une extraction du registre national suédois, une étude multicentrique à collecte rétrospective et une étude monocentrique à collecte rétrospective.
Éléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande que la cholangioscopie simple opérateur avec SPYSCOPE DS II soit pratiquée uniquement dans des centres spécialisés d'endoscopie digestive satisfaisant aux critères de moyens, de compétences et d'organisation suivants :

- Pose de l'indication

Dans ces centres, la sélection des patients relevant d'une cholangioscopie simple opérateur doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire (hépatogastroentérologue endoscopiste, anesthésiste-réanimateur, ainsi que si besoin en fonction de l'indication : anatomopathologiste, chirurgien digestif, oncologue) spécialisée dans la prise en charge, le diagnostic et le traitement des pathologies complexes des voies biliaires intra- et extra-hépatiques et pancréatiques. La décision prendra en compte les bénéfices attendus par l'utilisation de cette technique de cholangioscopie simple opérateur, les limites et les risques assortis à la mise en œuvre de cette technique, les alternatives disponibles, ainsi que l'avis du patient. La décision multidisciplinaire est tracée dans le dossier du patient.

- Plateau technique nécessaire à la réalisation de l'acte

Chaque centre doit disposer d'un plateau technique adapté tel que défini par les recommandations professionnelles (installation radiologique de qualité, matériel endoscopique dont des sphinctérotomes, écho-endoscope, matériel d'anesthésie, salle post-interventionnelle, unité de soins intensifs et de réanimation), ainsi que d'une structure de chirurgie digestive et une structure d'anatomopathologie.

L'équipe pluridisciplinaire compétente est formée d'un hépatogastroentérologue endoscopiste, d'un anesthésiste-réanimateur, des infirmiers d'endoscopie spécialement formés, des infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat, d'un opérateur de radiologie qualifié et des aide-soignants.

Un niveau minimal d'activité de cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et de cholangioscopie est nécessaire pour maintenir un niveau de qualité correct. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de déterminer une valeur seuil d'activité minimale. Pour information, d'après la base DIAMANT, en 2018 :

- une cinquantaine de centres ont réalisé plus de 200 CPRE,
- une vingtaine de centres en ont réalisé plus de 300,
- une quinzaine de centres en ont réalisé plus de 400 et une dizaine plus de 500
- par ailleurs, 16 centres ont réalisé plus de 10 actes de cholangioscopie toutes techniques confondues, et 4 centres plus de 20.

- Compétences de l'opérateur

Le praticien qui réalise la cholangioscopie simple opérateur est un hépatogastroentérologue endoscopiste. Il doit avoir reçu une formation validée d'hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive. Il doit maîtriser et être entraîné à la technique de CPRE et à la technique de cholangioscopie simple opérateur par SPYSCOPE DS II.

- Réalisation

La réalisation de la CPRE et de la cholangioscopie simple opérateur doit être réalisée conformément aux recommandations professionnelles (information du patient, liste des vérifications à effectuer, antibioprophylaxie, surveillance).

Le recueil formalisé du point de vue du patient (expérience, résultat clinique et satisfaction) est souhaitable.

Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe en 2018 pour l'ensemble des techniques de cholangioscopie est d'environ 600 patients. Cette population rejointe constitue une estimation maximale pour la technique mono-opérateur avec SPYSCOPE DS II compte tenu des indications retenues.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

SPYSCOPE DS II - Référence : M00546610

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

« Diagnostic et traitement des pathologies complexes des voies biliaires intra et extra-hépatiques et pancréatiques »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

« Les comparateurs revendiqués pour la cholangiopancréatoscopie simple opérateur sont :
- **l'absence d'alternative** dans les indications sténoses biliaires indéterminées et calculs réfractaires aux méthodes de lithotripsie mécanique de sphinctéroplastie à ballonnet ou panier / ballonnet de retrait
- **la chirurgie** dans l'indication calculs biliaires complexes pour lesquels les méthodes de lithotripsie ou d'éliminations standards ne sont pas possibles. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par le BSI (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système de visualisation directe SPYGLASS DS II se compose de deux éléments :

- le cathéter d'accès et d'administration SPYSCOPE DS II à usage unique, et
- le contrôleur numérique SPYGLASS DS réutilisable.¹

¹ Le contrôleur numérique SPYGLASS DS ne fait pas l'objet de la demande. Aucune amélioration n'a été apportée au contrôleur numérique SPYGLASS DS.

SPYSCOPE DS II ne nécessite la présence que d'un seul opérateur.

Le cathéter d'accès et d'administration SPYSCOPE DS II est un cholangiopancréatoscope stérile et à usage unique permettant l'accès et l'acheminement d'accessoires dans l'anatomie pancréatico-biliaire selon le contexte clinique : pince à biopsie, pince à panier, anse d'extraction, lithotripsie électrohydraulique et le laser holmium.

Il permet également l'affichage d'une vidéo en temps réel lorsqu'il est relié à un contrôleur numérique SPYGLASS DS. Il est introduit dans les voies biliopancréatiques par le canal opérateur du duodénoscope de diamètre minimal de 4,2 mm. Il est composé d'une poignée offrant à l'opérateur l'accès et l'utilisation du cathéter, reliée au duodénoscope et au contrôleur SPYGLASS DS avec une section d'insertion flexible.

Par rapport à la version antérieure SPYSCOPE DS, SPYSCOPE DS II dispose d'un capteur vidéo CMOS plus grand et ayant avec une meilleure résolution (2,5 fois celle du cathéter SPYSCOPE DS) et bénéficie d'un traitement HDR pour réduire la lumière éblouissante, améliorer l'éclairage dans les coins de la vidéo, ainsi que la visibilité à l'intérieur des canaux bilio-pancréatiques.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

SPYSCOPE DS II est destiné à fournir une visualisation directe et à guider des dispositifs optiques et accessoires pour des applications diagnostiques et thérapeutiques lors d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE). Le contrôleur numérique SPYGLASS DS est destiné à fournir un éclairage et recevoir, traiter et transmettre des images à partir du cathéter SPYSCOPE DS II.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 62, 21/02/2020), les actes associés sont référencés sous le chapitre « Endoscopie des conduits biliaires et pancréatiques ».

HMQH001	Cholangioscopie, par voie buccale
HNQH002	Pancréaticoscopie, par voie buccale

Les actes de cholangioscopie utilisant une autre voie d'abord sont :

HMQG002	Cholangioscopie, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
HMQE001	Cholangioscopie par un orifice de drainage biliaire externe déjà en place
HMNE002	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie rétrograde
HMNJ003	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie par voie transcutanée
HMNJ002	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie par un drain transcutané déjà en place

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

1/ Recommandations professionnelles non spécifiques mentionnant le système SPYSCOPE

Trois recommandations sont disponibles : la recommandation de l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE 2015) et de l'*American Society for Gastro-intestinal Endoscopy* (ASGE 2016) concernent l'ensemble des indications ; la recommandation de la *British Society of Gastroenterology* (BSG 2016) est, elle, relative à la prise en charge des calculs biliaires.

- **European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE 2015)²**

D'après les recommandations de la ESGE de 2015, la cholangioscopie simple opérateur avec SPYSCOPE est indiquée pour l'exploration des sténoses biliaires et pour la lithotripsie des calculs biliaires difficiles (recommandation non gradée).

Concernant les applications diagnostiques, les recommandations de la société européenne de gastro-entérologie (ESGE) indiquent que la cholangioscopie ajoutée aux techniques de biopsie ou de broyage sous guidage cholangioscopique améliore le diagnostic. D'après l'ESGE :

- L'indication diagnostique principale est l'évaluation des sténoses biliaires (sensibilité de 84 à 95% d'après Chen et al. 2011³ et Ramchandi et al. 2011⁴).
- L'indication thérapeutique principale est la lithotripsie des calculs biliaires complexes. Le taux de succès rapporté est de 90 à 100% (d'après les études Chen et al. 2011³, Chen et Pleskow 2011⁵ et Maydeo et al. 2011⁶).
- Le traitement des calculs pancréatiques est possible dans des centres hautement spécialisés. Les recommandations insistent sur l'importance de la sélection attentive des patients du fait de la morbidité additionnelle de la cholangiopancreatoscopie simple opérateur par SPYSCOPE comparée à une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) seule. Les procédures diagnostiques et thérapeutiques ont montré des incidences similaires d'effets indésirables graves associés à la procédure (respectivement 7,5 et 6,1% dans l'étude Chen 2011³), la cholangite précoce étant l'effet indésirable le plus fréquent (3,1% toujours selon l'étude Chen 2011³).

- **American Society for Gastro-intestinal Endoscopy (ASGE 2016)⁷**

Les recommandations de la société américaine de gastro-entérologie de 2016 indiquent que la cholangioscopie par voie orale a permis des améliorations significatives dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies biliaires et pancréatiques.

² Tringali A, Lemmers A, Meves V et al. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2015; 47(8): 739-53.

³ Chen YK, Parsi MS, Binmoeller KF et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011 Oct;74(4):805-14

⁴ Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R et al. [Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study.](#) *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 511-519

⁵ Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65(6): 832-841.

⁶ Maydeo A, Kwek BEA, Bhandari S et al. Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011 Dec;74(6):1308-14

⁷ Komanduri, S, Thosani N, Dayyeh BKA et al, ASGE technology committee, Cholangiopancreatography, gastrointestinal endoscopy, 2016, Volume 84, No. 2; 209-221.

Selon l'ASGE, la cholangioscopie par voie orale est indiquée (recommandation non gradée) :

- pour le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires, ainsi que pour la caractérisation de structure biliaire ou la visualisation d'extension de cholangiocarcinome,
- pour le traitement des calculs biliaires complexes grâce à l'utilisation de la lithotripsie endocanalaire.

L'ASGE précise que la cholangioscopie par voie orale peut être utilisée en complément des autres techniques pour le traitement des calculs complexes pancréatiques, ainsi que pour l'évaluation des tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses et/ou des sténoses des voies pancréatiques.

L'ASGE indique que la nouvelle génération SPYSCOPE DS a amélioré substantiellement la flexibilité, l'orientabilité la visualisation et l'avancement des accessoires par rapport au système de première génération.

Ces recommandations sont argumentées comme suit :

- Dans l'indication des sténoses biliaires indéterminées, la cholangioscopie mono-opérateur par SPYSCOPE permet une visualisation directe (Woo et al. 2014⁸). Des études ont montré des sensibilités de 88 à 100% et des spécificités de 77 à 92% pour l'évaluation visuelle dans cette indication (dont Chen et al. 2007⁵, Woo et al. 2014⁸, Hartman et al. 2012⁹, Tieu et al. 2015¹⁰). Pour les études où un échantillon de biopsie a été obtenu, les sensibilités étaient de 48 à 100% et de 55 à 100% (dont Chen et al. 2007⁵, Hartman et al. 2012⁹). L'étude de Chen et al. de 2007 a montré une sensibilité de 71% et une spécificité de 100% avec un suivi de 6 mois. L'ASGE conclut que la cholangioscopie augmente la performance du diagnostic lorsqu'il est utilisé dans l'évaluation des sténoses biliaires indéterminées.
- Dans le traitement des calculs biliaires complexes, l'ASGE recommande la cholangioscopie par voie orale simple opérateur avec SPYSCOPE avec lithotripsie endocanalaire. En effet, la clairance complète pour les calculs biliaires complexes extra-hépatiques est obtenue dans 71 à 100% des patients (dont Draganov et al. 2012¹¹, Maydeo et al. 2014⁶, Chen et al. 2011³).

L'ASGE précise que les taux globaux d'effets indésirables sont supérieurs avec la cholangiopancréatoscopie par voie orale simple opérateur avec SPYSCOPE par rapport à la CPRE seule dont des cholangites (jusqu'à 14%), et des pancréatites (jusqu'à 7%).

- **British Society of Gastroenterology (BSG 2016)**^{12,13}

Dans ses recommandations les plus récentes (2016), la BSG recommande la lithotripsie électrohydraulique (EHL) et lithotripsie laser (LL) guidée par cholangioscopie comme un traitement des calculs des voies biliaires lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué (preuve de faible niveau, recommandation forte). En effet, chez les patients chez lesquels le dégagement des calculs des voies biliaires n'a pas été obtenu malgré l'utilisation de techniques incluant la lithotripsie mécanique et la dilatation endoscopique par ballon de la papille précédée de sphinctérotomie, l'utilisation de la lithotripsie endocanalaire guidée par cholangioscopie simple opérateur par SPYSCOPE permet des taux élevés d'élimination du calcul de 73 à 97% (Chen et al. 2011³, Maydeo et al. 2011⁶, Kalaizakis et al. 2012¹⁴). Une cholangite a été rapportée dans 9% des patients (Kalaizakis et al. 2014¹⁴), ce qui implique la

⁸ Woo YS, Lee JK, Oh SH et al. Role of SpyGlass per-oral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. *Dig Dis Sci*. 2014; 59: 2565–2570

⁹ Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA et al. Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1042–1046

¹⁰ Tieu AH, Kumbari V, Jakhete N et al. Diagnostic and therapeutic utility of SPYGLASS peroral cholangioscopy in intraductal biliary disease: Single-center, retrospective, cohort study. *Dig Endosc*. 2015 May; 27(4):479-85

¹¹ Draganov V, Lin T, Chauhan S et al. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatography with a new direct visualization system, 2011, 73 : 971-979

¹² Williams EJ, Green J, Beekingham I, et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008;57:1004–21.

¹³ Williams EJ, Green J, Beekingham I, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS), *Gut* 2017;66:765–782. doi:10.1136/gutjnl-2016-312317

¹⁴ Kalaizakis E, Webster G, Oppong KW et al R. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;24(6):656-64

nécessité d'une antibioprophylaxie. Les autres complications sont comparables à celles de la CPRE. Les recommandations précisent que l'introduction du système SPYSCOPE DS en 2015 a permis d'améliorer les inconvénients du SPYSCOPE 1^{ère} génération (visualisation par fibre optique, introduction difficile des accessoires).

2/ Revue systématique de Kulpatcharapong et al. (2020)¹⁵

L'objectif de cette revue systématique est de procéder à une revue des performances diagnostiques de différents cholangioscopes per-oraux pour le diagnostic des sténoses biliaires malignes.

Une revue de la littérature a été réalisée. La qualité des études a été évaluée avec le QUADAS. Les critères principaux étaient la sensibilité, la spécificité et la performance diagnostique.

Vingt (20) articles relatifs à des études prospectives ont été retenus, incluant 1 141 patients. Les sensibilités globales étaient plus élevées lorsque le diagnostic était réalisé par impression visuelle (67 – 100%) que par biopsie guidée par cholangioscopie (38 - 100%) alors que les spécificités étaient comparables (73 - 100 et 75 - 100%).

Les biopsies guidées par les cholangioscopes digitaux obtiennent des sensibilités meilleures que celles obtenues avec des cholangioscopes à fibres optiques, respectivement :

- Cholangioscope numérique simple opérateur (SPYSCOPE DS) : 80 – 85%
- Cholangioscopes per-oraux directs : 80 – 100%
- Cholangioscope à fibre optique simple opérateur (SPYSCOPE première génération) : 49 – 100%.
- Cholangioscopes vidéo mère-enfant à deux opérateurs : 38 – 100%.

Parmi tous les cholangioscopes, le cholangioscope numérique simple opérateur (SPYSCOPE DS) a obtenu le taux de succès technique le plus important : 100%.

Les recommandations professionnelles placent la cholangioscopie simple opérateur par SPYSCOPE comme indiquée pour le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires et pour le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes grâce à l'utilisation de la lithotripsie endocanalaire (le BSG précise que l'indication est en seconde intention lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué). L'ensemble des recommandations mentionne toutefois que les taux globaux d'effets indésirables sont supérieurs avec la cholangiopancréatoscopie par voie orale simple opérateur avec SPYSCOPE par rapport à la CPRE seule. L'ESGE insiste donc sur l'importance de la sélection attentive des patients.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à SPYSCOPE DS II n'est disponible. Les études soutenant la demande sont des études relatives soit à la première génération du système, soit à SPYSCOPE DS.

4.1.1.2.1. EVALUATIONS TECHNOLOGIQUES SPECIFIQUES AU SYSTEME SPYSCOPE

– Rapport ASERNIPS (Australie – 2010 et 2012)^{16,17}

Ce rapport Australien rapporte quatre séries de cas (Fishman et al. 2009¹⁸, Chen and Pleskow 2007⁵, Chen et al. 2011³ et Kalaitzakis et al. 2012¹⁴) avec un taux de succès de la procédure

¹⁵ Kulpatcharapong S, Pittayanon R, Kerr S et al. Diagnostic performance of different cholangioscopes in patients with biliary strictures: a systematic review. Endoscopy. 2020 Jan 10. doi: 10.1055/a-1083-6105. [Epub ahead of print]

¹⁶ ANHSN (Australia and New Zealand Horizon Scanning Network), Horizon Scanning Technology Prioritising Summary: SPYGLASS Direct Visualization System, September 2010, ASERNIPS (Australian Safety and Efficacy Register of new international procedure – Surgical).

¹⁷ Health Policy Advisory Committee on Technology, Technology Brief: Update SPYGLASS direct visualization system November 2012, ASERNIPS (Australian Safety and Efficacy Register of new international procedure – Surgical).

¹⁸ Fishman DS, Tarnasky P, Patel S et al Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: the Texas experience. World J Gastroenterol. 2009 Mar 21;15(11):1353-8.

proche de 90%. Le rapport indique que SPYSCOPE permet une visualisation directe et est indiqué pour le diagnostic et le traitement durant la procédure endoscopique des affections du système biliaire et pancréatique pour des patients sélectionnés.

– **Rapport du NICE (Royaume Uni - 2015)¹⁹**

Le NICE recommande le système SPYSCOPE dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des sténoses indéterminées et de calculs importants du système biliaire quand la CPRE standard est un échec ou considérée comme inappropriée. L'utilisation du SPYSCOPE est réservée aux unités d'endoscopie qui possèdent à la fois l'équipement et les équipes d'experts pour réaliser des CPRE. L'opérateur doit être entraîné à la CPRE.

Ces recommandations s'appuient sur 9 études de cohorte prospectives incluant au total 629 patients : Chen 2011³, Draganov 2011¹¹, Maydeo 2011⁶, Manta 2013²⁰, Ramchandani 2011⁴, Nguyen 2013²¹, Sethi 2014²², Siiki 2014²³, Balderramo 2013²⁴). Trois de ces études (n=297, 75 et 64) avaient pour objectif d'évaluer le succès de la procédure en visualisant les lésions, collecter les spécimens adéquats par biopsie et ôter les calculs biliaires. Ces études rapportaient des taux de succès globaux allant de 83,3% à 93,3%. Quatre de ces études (n= 52, 40, 36 et 11) avaient pour objectif de déterminer la précision du diagnostic et des biopsies chez des patients atteints de sténoses biliaires indéterminées. Elles ont rapporté des taux de précision de 88 à 94%. Une de ces études (n=38) avait pour objectif d'évaluer le niveau de concordance inter-observateur. Les observateurs avaient seulement un accord léger sur leur diagnostic final présumé en se basant sur la visualisation avec SPYSCOPE. L'incidence des effets indésirables était de 4,8 à 13,5%, ce qui est comparable aux taux observés pour des CPRE lors de procédures complexes. Les effets indésirables étaient en majorité des épisodes post-procédure de cholangite et de pancréatite.

A noter que, dans la majorité des études, la cholangioscopie était réalisée après échec à la CPRE.

4.1.1.2.2. ETUDES CLINIQUES

Sont disponibles :

- 22 études cliniques relatives à l'efficacité dans le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires,
- 19 études dans le traitement des calculs biliaires complexes
- 4 études dans d'autres situations cliniques.

Aucune étude réalisée avec SPYSCOPE DS II n'est disponible. Les différences entre les différentes versions du dispositif sont décrites par le demandeur dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Comparatif technique établi par le demandeur

	SPYGLASS génération SPYSCOPE génération	1ère 1ère	SPYGLASS DS SPYSCOPE DS	SPYGLASS DS SPYSCOPE DS II

¹⁹ NICE advices, The SPYGLASS direct visualisation system for diagnostic and therapeutic procedures during endoscopy of the biliary system, February 2015. <https://www.nice.org.uk/> (consulté le 25/02/2020)

²⁰ Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R et al. SPYGLASS single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study. *Surgical Endoscopy*. 2013. 27(5): 1569–72

²¹ Nguyen NQ, Schoeman MN, Ruszkiewicz A. Clinical utility of EUS before cholangioscopy in the evaluation of difficult biliary strictures. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013. 78(6): 868–74

²² Sethi A, Widmer J, Shah NL et al. Interobserver agreement for evaluation of imaging with single operator choledochoscopy: what are we looking at? *Digestive Liver Disease*. 2014. 46(6): 518–22

²³ Siiki A, Rinta-Kiikka I, Koivisto T et al. Spyglass single-operator peroral cholangioscopy seems promising in the evaluation of primary sclerosing cholangitis-related biliary strictures. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014. 49(11): 1385–90

²⁴ Balderramo D, Sendino O, Miquel R et al. Prospective evaluation of single-operator peroral cholangioscopy in liver transplant recipients requiring an evaluation of the biliary tract. *Liver Transplantation*. 2013. 19(2): 199–206

Description du cholangio-pancréatoscope	SPYSCOPE réutilisable jusqu'à 10 fois	SPYSCOPE DS à usage unique	SPYSCOPE DS II à usage unique
Description du générateur	SPYGLASS composé de deux interfaces distinctes, une pour la caméra optique et l'autre pour le générateur lumineux, relié à un moniteur destiné à fournir les images de la visualisation grâce à une fibre optique	SPYGLASS DS générateur numérique	SPYGLASS DS générateur numérique
Evolution		Suppression de la fibre optique et remplacement par capteur numérique	Ajout d'un capteur vidéo CMOS
		Amélioration du design de la poignée du SPYSCOPE	Ajout d'un traitement HDR
		Amélioration de l'extrémité distale du SPYSCOPE	
		Simplification de l'interface du contrôleur SPYGLASS	
Avantages et inconvénients revendiqués par le demandeur	<i>Cholangio-pancréatoscopie simple opérateur avec une qualité d'image de fibre optique.</i> <i>Maniabilité limitée</i> <i>Fragilité des fibres optiques</i> <i>Vision limitée</i>	<i>Cholangio-pancréatoscopie simple opérateur avec une qualité d'images numériques et un design du SPYSCOPE ergonomique aidant la progression du scope et à l'atteinte plus facile des voies biliopancréatiques.</i>	<i>Cholangio-pancréatoscopie simple opérateur avec une qualité d'images numériques optimisée grâce aux capteurs vidéo et au traitement HDR.</i>

Les études soutenant la demande sont synthétisées ci-dessous par indication :

Tableau 2 : Synthèses des données disponibles par indication et par version du dispositif

Indications	Données disponibles	Versions du dispositif
Diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires	1 étude contrôlée randomisée	SPYSCOPE DS
	1 méta-analyse	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération
	1 revue systématique	- 10 études relatives à SPYSCOPE 1^{ère} génération - 7 études relatives à SPYSCOPE DS
	1 étude multicentrique prospective française	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération
	2 études monocentriques avec collecte rétrospective des données	- 1 étude relative à SPYSCOPE 1^{ère} génération - 1 étude spécifique du dispositif SPYSCOPE DS
Traitement des calculs biliaires complexes ne pouvant pas être traités par chirurgie et/ou en échec de traitement endoscopique	1 étude contrôlée randomisée	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération
	14 études	- 9 études relatives à SPYSCOPE 1^{ère} génération - 5 études relatives à SPYSCOPE DS
Autres situations cliniques (cholangite primitive sclérosante, complications de	4 études	- 1 étude relative à SPYSCOPE 1^{ère} génération

Indications	Données disponibles	Versions du dispositif
transplantation hépatique, calculs pancréatiques)		- 2 études spécifiques du dispositif SPYSCOPE DS - 1 étude avec SPYSCOPE 1^{ère} génération et SPYSCOPE DS

1. Diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires

– Etude contrôlée randomisée de Gerges et al. (2019)²⁵ relative à SPYSCOPE DS (cf. résumé tabulé en annexe)

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée construite en supériorité. L'objectif de cette étude contrôlée randomisée est d'évaluer la performance diagnostique de la biopsie guidée par cholangioscopie numérique simple opérateur avec SPYSCOPE DS + SPYBITE par rapport au brossage guidé par CPRE standard chez les patients atteints de sténoses indéterminées des voies biliaires.

Le critère principal est la sensibilité et la performance diagnostique, évalué 6 mois après la procédure de la CPRE initiale.

Le critère d'inclusion est la sténose biliaire indéterminée suspectée être intrinsèque et proximale à la voie biliaire principale distale, par une cholangiopancréatographie de résonance magnétique (MRCP) précédente.

Soixante-et-un (61) patients ont été randomisés : 30 patients ont été analysés dans le groupe SPYSCOPE DS (2 patients exclus) et 27 dans le groupe CPRE (2 patients exclus).

La sensibilité de l'analyse du premier échantillon de biopsie guidée par SPYSCOPE DS est de 68,2% et celle de l'échantillon obtenu par brossage cytologique guidé par CPRE de 21,4% ($p < 0,01$). La performance diagnostique globale est de 66,7% dans le groupe biopsie guidée SPYSCOPE DS et 51,9% dans le groupe brossage guidé par CPRE ($p = 0,25$). Les autres valeurs diagnostiques n'ont pas montré de différence entre les deux groupes.

– Méta-analyse²⁶ de Navaneethan et al. (2015) relative à SPYSCOPE première génération dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées

L'objectif de cette méta-analyse est d'évaluer l'utilité de la cholangioscopie avec SPYSCOPE première génération couplée à des biopsies ciblées dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes et des cholangiocarcinomes. Une revue systématique de la littérature a été effectuée à partir des études publiées dans PubMed et Embase jusqu'en octobre 2014. Seules les études utilisant à la fois le système SPYSCOPE et la pince à biopsie SPYBITE ont été incluses. Le questionnaire QUADAS-2 a été utilisé pour évaluer la qualité des études sélectionnées.

Dans cette méta-analyse concernant SPYSCOPE première génération et incluant 10 études (Chen 2011³, Chen and Pleskow 2007⁵, Ramchandani 2011⁴, Kalaitzakis 2012¹⁴, Manta 2013²⁰, Siddiqui 2012²⁷, Hartman 2012⁹, Draganov 2012¹¹, Nishikawa 2013²⁸, Woo 2014⁸) et 456 patients, la sensibilité et la spécificité poolées du SPYSCOPE de première génération avec biopsies pour le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées était de 60,1 % (54,9 – 65,2) et 98 % (96 – 99) respectivement. Pour le diagnostic avec biopsie du cholangiocarcinome, la sensibilité et la spécificité poolées du SPYSCOPE première génération étaient de 66,2 % (59,7 – 72,3) et 97 % (94 – 99) (cf. tableau ci-dessous).

²⁵Gerges C, Benya T, Tang R et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized multicenter trial (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.025>

²⁶ Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, et al. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2015;82:608–14.

²⁷ Siddiqui AA, Mehendiratta V, Jackson W, et al. Identification of cholangiocarcinoma by using the Spyglass Spyscope system for peroral cholangioscopy and biopsy collection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 466-71; quiz e48

²⁸ Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:219-2

Tableau 3 : Résultats de la méta-analyse de Navaneethan et al. (2015)

SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	Sensibilité poolée (%)	Spécificité poolée (%)
Diagnostic avec biopsie des sténoses biliaires indéterminées	60,1 (54,9 – 65,2)	98 (96 – 99)
Diagnostic avec biopsie du cholangiocarcinome	66,2 (59,7 – 72,3)	97 (94 – 99)

– **Revue systématique Parsa et Khashab (2019)²⁹ relative à SPYSCOPE première génération et SPYSCOPE DS dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées³⁰**

L'objectif de cette revue systématique est d'évaluer le rôle de la cholangioscopie per orale (SPYSCOPE première génération et SPYSCOPE DS) dans le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires. La méthode de sélection des études n'est pas précisée.

Dix-sept études ont été incluses dans cette revue systématique concernant le SPYSCOPE première génération (FSOCP / Cholangiopancréatoscopie simple opérateur par fibre optique) et SPYSCOPE DS (DSOCP/ Cholangiopancréatoscopie simple opérateur numérique) (pour un total de 973 patients) (cf. tableaux ci-dessous) :

- ✓ Dix études sont relatives à SPYSCOPE première génération : 3 sont des études multicentriques prospectives (n = 22, 226, 89), 4 sont des études monocentriques prospectives (n = 36, 44, 52, 45), et 3 sont monocentriques à collecte des données rétrospective (n= 89, 32, 39).
- ✓ Sept études sont spécifiques de SPYSCOPE DS : 2 sont des études multicentriques prospectives (n = 44, 58), 1 étude est monocentrique prospective (n = 25), 1 étude est multicentrique à collecte des données rétrospective (n = 99), et 3 études sont monocentriques à collecte des données rétrospective (n= 20, 12, 41).

La sensibilité visuelle reportée varie de 78 à 100% pour SPYSCOPE première génération et de 83 à 97% pour SPYSCOPE DS, la spécificité visuelle de 77 à 92% pour SPYSCOPE première génération et de 89 à 96% pour SPYSCOPE DS.

La sensibilité de la biopsie reportée varie de 49 à 88% pour SPYSCOPE première génération et de 62 à 86% pour SPYSCOPE DS, la spécificité biopsie de 82 à 100% pour SPYSCOPE première génération et de 90 à 100% pour SPYSCOPE DS.

Tableau 4 : Résultats rapportés dans la revue systématique de Parsa et Khashab (2019)

	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	SPYSCOPE DS
Sensibilité visuelle	78 à 100%	83 à 97%
Spécificité visuelle	77 à 92%	89 à 96%
Sensibilité de la biopsie	49 à 88%	62 à 86%
Spécificité de la biopsie	82 à 100%	90 à 100%

Cette revue indique que les performances de SPYSCOPE DS sont supérieures à celles de la première génération.

Toutefois, les auteurs concluent qu'il existe un manque d'uniformité, ainsi qu'une faible concordance des conclusions inter-observateurs concernant l'interprétation visuelle des sténoses des voies biliaires. Ils indiquent également que l'interprétation visuelle de certaines formes telles que des compressions intrinsèques bénignes ou des irrégularités de la muqueuse dans des cas de cholangite sclérosante primitive pouvant entraîner des faux positifs.

²⁹ Parsa N. Cholangioscopy in Indeterminate Biliary Strictures 2019 Jul 16. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.5946/ce.2019.011> Print ISSN 2234-2400 • On-line ISSN 2234-2443

³⁰ Cette revue a également résumé les valeurs diagnostiques des endoscopes de faible diamètre (ou système de cholangioscopie per orale directe) à partir de 3 études (pour le diagnostic tumoral sensibilité de 83 à 92%, spécificité de 84 à 92%).

Tableau 5 : Méthodologie des études retenues d'après la revue systématique Parsa et Khashab (2019)

Etude	Méthode	Système de cholangioscopie	Patients (n)
Chen et al. (2007)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	22
Chen et al. (2011)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	226
Kurihara et al. (2016)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	89
Ramchandani et al. (2011)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	36
Draganov et al. (2012)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	44
Manta et al. (2013)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	52
Laleman et al. (2017)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	45
Hartman et al. (2012)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	89
Woo et al. (2014)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	32
Tieu et al. (2015)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	39
Navaneethan et al. (2016)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE DS	44
Shah et al. (2017)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE DS	58
Ogura et al. (2017)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE DS	25
Turowski et al. (2018)	Multicentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	99
Imanishi et al. (2017)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	20
Pereira et al. (2018)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	12
Lenze et al. (2018)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	41

Tableau 6 : Succès techniques et résultats visuels d'après la revue systématique Parsa et Khashab (2019)

Etude	Succès technique (%)	Sensibilité visuelle (%)	Spécificité visuelle (%)	Précision visuelle (%)
Chen et al. (2007)	91	100	77	85
Chen et al. (2011)	93 and 86 ^{a)}	78	82	80
Kurihara et al. (2016)	95,5	94	92	94
Ramchandani et al. (2011)	100	95	79	89
Draganov et al. (2012)	97,7	NR	NR	NR
Manta et al. (2013)	100	NR	NR	NR
Laleman et al. (2017)	88,9	83	83	83
Hartman et al. (2012)	NR	88	86	87
Woo et al. (2014)	96	100	90	96
Tieu et al. (2015)	92,3	NR	NR	97
Navaneethan et al. (2016)	100	90	96	NR
Shah et al. (2017)	100	97	93	94
Ogura et al. (2017)	100	83	89	93
Turowski et al. (2018)	NR	95,5	94,5	NR
Imanishi et al. (2017)	100	NR	NR	NR

Etude	Succès technique (%)	Sensibilité visuelle (%)	Spécificité visuelle (%)	Précision visuelle (%)
Pereira et al. (2018)	100	NR	NR	87,5
Lenze et al. (2018)	98,5	88,9	97,6	NR

a : Le diagnostic a été réalisé sans biopsie chez 86 cas et avec biopsie chez 140 cas. Les taux de succès respectifs dans ces deux groupes sont de 93% et 86%.

Tableau 7 : Résultats de la biopsie sous guidage cholangioscopique d'après la revue systématique Parsa et Khashab (2019)

Etude	Sensibilité de la biopsie (%)	Spécificité de la biopsie (%)	Précision de la biopsie (%)
Chen et al. (2007)	71	100	90
Chen et al. (2011)	49 ^{b)}	98	75
Kurihara et al. (2016)	65	89	70
Ramchandani et al. (2011)	82	82	82
Draganov et al. (2012)	76	100	84
Manta et al. (2013)	88	94	90
Laleman et al. (2017)	85	100	95
Hartman et al. (2012)	57	100	78
Woo et al. (2014)	64	100	73
Tieu et al. (2015)	NR	NR	72
Navaneethan et al. (2016)	85	100	NR
Shah et al. (2017)	86	100	91
Ogura et al. (2017)	80	100	89
Turowski et al. (2018)	57,7	100	NR
Imanishi et al. (2017)	NR	NR	100
Pereira et al. (2018)	NR	NR	55
Lenze et al. (2018)	62,5	90	NR

b : les auteurs suggèrent que la faible valeur de ce résultat pourrait être attribuée au fait que des patients atteints de sténoses causées par des compression extrinsèques ont été inclus.

La méta-analyse de Sun et al. (2015) n'a pas été retenue car les 8 études incluses sont celles analysées dans la méta-analyse de Navaneethan et al. (2015).

– **Etude prospective multicentrique française relative à SPYSCOPE première génération Prat et al. (2019)³¹**

Cette étude a pour objectif de déterminer le pourcentage de patients chez lesquels le système SPYSCOPE première génération associé à la pince à biopsie SPYBITE a eu un impact favorable sur la prise en charge de la sténose biliaire d'origine indéterminée ou de la cholangite sclérosante primitive. La prise en charge initiale de patients avant ou après cholangioscopie est comparée à la prise en charge recommandée après diagnostic définitif.

Cette étude multicentrique prospective dans neuf centres universitaires français de référence réalisant plus de 400 CPRE par an a inclus soixante-sept (67) patients suivis 24 mois. Les résultats de soixante et un (61) patients ont été analysés (2 décès non liés à la procédure et 4 perdus de vue : 48 dans le groupe sténose biliaire indéterminée et 13 dans le groupe

³¹ Prat F, Leblanc S, Foissac F et al. Impact of peroral cholangioscopy on the management of indeterminate biliary conditions: a multicenter prospective trial. *Frontline Gastroenterology* 2019; 10: 236-243.

cholangite primitive sclérosante. La procédure cholangioscopie a été réalisée avec une phase d'observation pour décrire avec le plus de détails possibles la sténose biliaire ainsi qu'une biopsie ciblée en cas de tissus anormaux. Le critère principal est double : définition de la prise en charge planifiée avant la cholangioscopie comparée à la prise en charge recommandée après diagnostic définitif, et définition de la prise en charge planifiée après la cholangioscopie comparée à la prise en charge recommandée après diagnostic définitif. Les critères secondaires sont la performance diagnostique, la comparaison de prise en charge initiale versus prise en charge après cholangioscopie ou prise en charge après diagnostic définitif, la proportion de patients chez lesquels la cholangioscopie a modifié la prise en charge. Le diagnostic final après chirurgie est : une maladie bénigne chez 43 patients (70,5%) et une maladie maligne chez 18 patients (29,5%). Pour ce qui est de l'objectif principal, la sensibilité de la biopsie guidée par cholangioscopie est de 64,7% (38,3 – 85,8%) pour les sténoses indéterminées des voies biliaires. La cholangioscopie, avec SPYSCOPE première génération associé à SPYBITE, a permis d'éviter une opération chirurgicale chez 58% des patients chez qui on prévoyait initialement une résection en cas de carcinome. Concernant les objectifs secondaires, le système SPYSCOPE première génération a une spécificité moyenne de 100% (93 – 100) et une sensibilité de 63,6 (40,7 – 82,8) concernant le diagnostic visuel et de 54,5 (32,2 - 75,6) concernant le diagnostic visuel associé aux résultats de l'analyse pathologique pour toutes catégories confondues de sténose. Les auteurs indiquent que la cholangioscopie simple opérateur à usage unique a un impact sur la prise en charge du patient mais nécessite cependant une standardisation dans la description des anomalies et une optimisation de sa place dans le processus diagnostique.

– Synthèse des autres études disponibles

Dans cette indication, les données postérieures à cette méta-analyse et cette revue systématique sont les suivantes :

- 1 est relative à SPYSCOPE première génération (n = 11)
- 1 est spécifique à SPYSCOPE DS (n = 13).

La sensibilité et la spécificité visuelle reportées sont de l'ordre de 100% pour SPYSCOPE première génération et pour SPYSCOPE DS.

La sensibilité de la biopsie reportée est de l'ordre 82% pour SPYSCOPE première génération et de 30 à 60 % pour SPYSCOPE DS (respectivement par biopsie ou brossage) ; la spécificité est de l'ordre de 100% pour SPYSCOPE première génération et pour SPYSCOPE DS.

Tableau 8 : Schéma des études postérieures à la méta-analyse Navaneethan et al. (2015) et à la revue systématique de Parsa et al. (2019) relatives au diagnostic des Sténoses biliaires indéterminées

Etude	Méthode	Système	Patients (n)
Ang et al. (2018)	Monocentrique, collecte rétrospective des données	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération et SPYSCOPE DS	11
Yan et al. (2019)	Monocentrique, collecte rétrospective des données	SPYSCOPE DS	13

Tableau 9 : Succès techniques et résultats visuels d'après les autres études disponibles relatives au diagnostic des Sténoses biliaires indéterminées

Etude	Succès technique (%)	Sensibilité visuelle (%)	Spécificité visuelle (%)	Précision visuelle (%)
Ang et al. (2018)	100	100	100	NR
Yan et al. (2019)	NR	100	100	NR

Tableau 10 : Résultats de la biopsie sous guidage cholangioscopique d'après les autres études disponibles relatives au diagnostic des Sténoses biliaires indéterminées

Etude	Sensibilité de la biopsie (%)	Spécificité de la biopsie (%)	Précision de la biopsie (%)
Ang et al. (2018)	81,8	100	NR
Yan et al. (2019)	60 (biopsie) 30 (brossage)	100	NR

2. Traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes

- **Etude contrôlée randomisée Buxbaum (Etats-Unis – 2018) ³² relative à SPYSCOPE 1ere génération (NCT01759979) (cf. résumé tabulé en annexe)**

Cette étude contrôlée randomisée multicentrique en simple aveugle avait pour objectif de déterminer si la lithotripsie au laser guidée par une cholangioscopie améliore l'élimination des calculs des gros canaux biliaires par rapport aux approches conventionnelles (ratio 2 :1).

Critères d'évaluation :

Le critère d'évaluation principal est le succès endoscopique d'élimination des calculs biliaires.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- ✓ la durée de la procédure définie comme étant l'intervalle entre le passage du duodénolescope dans la bouche du patient au début de la procédure et le retrait du duodénolescope à la fin de la procédure,
- ✓ la durée de la fluoroscopie,
- ✓ le nombre de procédures, soit le nombre total de CPRE réalisées après la randomisation.

Déroulement de l'étude :

Dans le groupe « cholangioscopie », une lithotripsie laser est pratiquée, guidée grâce au SPYGLASS première génération/SPYSCOPE première génération. Le traitement conventionnel inclut la lithotripsie mécanique avec panier, la dilatation papillaire avec extraction par ballon et, dans certains cas, une extraction par panier ou ballon sans dilatation papillaire. Des stents pouvaient être placés si besoin dans les deux groupes (généralement si la clairance complète n'est pas obtenue). Le chirurgien avait également la possibilité de décider de procéder à d'autres traitements endoscopiques ou à une chirurgie des voies biliaires.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : La taille de l'échantillon nécessaire a été calculée à 60 patients pour montrer une différence de clairance de 20% ($\alpha=0,05$; puissance 80%, randomisation 2 :1), en estimant que les méthodes conventionnelles obtiennent une clairance de 70% pour des grands calculs > à 1 cm, et 90% par lithotripsie laser guidée grâce au SPYSCOPE.

Critères d'inclusion : Patients ayant un calcul des voies extra-hépatiques de diamètre supérieur à 1 cm diagnostiqué par ultra-sons, tomographie, IRM ou une CPRE antérieure. Les informations concernant les caractéristiques patients ont été collectées prospectivement.

Tous les endoscopistes participant avaient déjà réalisé au moins 500 CPRE pour extraction de calcul en utilisant des approches conventionnelles et 20 à 40 lithotripsies laser guidées par cholangioscopie avant le début de l'étude.

³² Buxbaum J, Sahakian A, Ko C et al. Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones (with videos), Gastrointest Endosc. 2018 Apr;87(4):1050-1060.

Soixante patients ont été randomisés parmi les 938 patients vus pour une cholédolithiase dans deux centres américains : 42 patients ont été randomisés dans le groupe SPYSCOPE et 18 dans le groupe thérapies conventionnelles.

Les caractéristiques initiales sont comparables dans les groupes d'étude.

Résultats

Le dégagement endoscopique (critère d'évaluation principal) a été efficace chez 39 (93%) des 42 patients traités par lithotripsie laser guidée par cholangioscopie et 12 (67%) des 18 patients recevant un traitement conventionnel ($p=0,009$, IC 95% [1,6 - 40,2]) (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 11 : Résultats de l'étude Buxbaum

		Lithotripsie laser guidée par cholangioscopie (N=42) N (%)	Traitement conventionnels (N=18) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
Elimination des calculs		39 (92,9)	12 (66,7)	8,0 (1,6 - 40,2)
Nombre de procédures	1	12 (28,6)	7 (38,9)	-
	2	21 (50,0)	9 (50,0)	1,4 (0,4 - 4,6)
	≥3	9 (21,4)	2 (11,1)	2,6 (0,4 - 15,8)
Lithotripsie mécanique	21 (50,0)	12 (66,7)	0,5 (0,2 - 1,6)	/
Dilatation papillaire	6 (14,3)	8 (44,4)	0,2 (0,1 - 0,7)	/
Impaction d'une pince à panier nécessitant une lithotripsie de sauvetage	4 (9,5)	4 (22,2)	0,4 (0,1 - 1,7)	/

– Synthèse des autres études relatives au traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes

Quatorze autres études sont disponibles dont :

- ✓ Neuf études relatives à SPYSCOPE première génération : 1 étude multicentrique prospective ($n = 66$), 3 études monocentriques prospectives ($n = 64, 26, 39$), 2 études multicentriques à collecte des données rétrospectives ($n = 41, 38$), 3 études monocentriques à collecte des données rétrospectives ($n=13, 58, 34$).
- ✓ Cinq études spécifiques de SPYSCOPE DS : 2 études monocentriques prospectives ($n=22, 50$), 1 étude multicentrique à collecte des données rétrospectives ($n=9$), 2 études monocentriques à collecte des données rétrospective ($n=4, 24$).

Tableau 12 : Autres études relatives au traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes

Etude	Méthode	Système	Patients (n)	Elimination des calculs (%)
Chen et al. (2011)	Multicentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	66	92
Maydeo et al. (2011)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	64	100
Draganov et al. (2012)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	26	92,3
Laleman et al. (2017)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	39	82,1
Fishman et al. (2009)	Multicentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	41	87,1
Kalaitzakis et al. (2012)	Multicentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	38	73

Tieu et al. (2015)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	13	77
Bhandari et al. (2016)*	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération	34	100
Ogura et al. (2017)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE DS	22	91
Ridditid et al. (2018)	Monocentrique, prospective	SPYSCOPE DS	50	90
Lenze et al. (2018)	Multicentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	9	100
Imanishi et al. (2017)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	4	100
Yan et al. (2019)	Monocentrique, collecte rétrospective	SPYSCOPE DS	21	57

*(syndrome de Mirizzi et calculs des canaux cystiques)

** grade 3 et 4 : 3 : l'information apportée a un impact sur la décision et a une conséquence sur la prise en charge / 4 : l'information apportée a un impact essentiel sur la décision et a permis la prise en charge sans autre intervention

3. Autres situations cliniques

- L'étude Arnelo et al. (2015)³³ prospective monocentrique a pour objectif d'évaluer la performance clinique du système SPYSCOPE première génération / SPYSCOPE première génération, chez les patients présentant une cholangite sclérosante primitive (CSP). Les critères mesurés sont le succès technique et l'apport technique du système. Au total, 47 patients, avec un diagnostic final de CSP ont été inclus avec une médiane de suivi de 28 mois [2 ; 64 mois]. Le succès technique a été obtenu pour 96% des patients (45/47). Deux échecs ont été recensés, l'un en raison d'un problème technique rencontré avec la sonde et l'autre par l'incapacité de la sonde à atteindre la sténose cible. Concernant l'apport technique, des sténoses ciblées initialement inaccessibles ont été atteintes et visualisées pour 4 patients (9%).
- L'étude monocentrique à collecte rétrospective de données de De Vries et al. (2020)³⁴ a pour objectif de déterminer la performance diagnostique du SPYSCOPE première génération et du SPYSCOPE DS (avec SPYBITE) chez des patients atteints de sténoses biliaires indéterminées après cholangiographie de contraste et mise en place d'une canule. 80 patients ont été inclus dont 40% avec une cholangite primitive sclérosante. Une CPRE précédente a été réalisée chez 88% des patients, le plus souvent avec brossage cytologique. Un stent biliaire plastique était présent chez 44 patients (55%) et a été enlevé avant la procédure de cholangioscopie. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 64 (44 – 84) et 62% (50 – 75) pour l'impression visuelle sous cholangioscopie, de 15 (0 – 31) et 65% (49 – 80) pour la biopsie guidée sous cholangioscopie et de 47 (23 – 71) et 95% (89 – 100) pour le brossage cytologique guidé sous CPRE (cf. tableau ci-dessous). D'après les auteurs, la présence de stents modifierait l'épithélium biliaire et pourrait augmenter le risque de faux positifs. Les auteurs indiquent que la réalisation de la cholangioscopie est difficile dans les cas de cholangite primitive sclérosante.

Tableau 13 : Résultats de l'étude de De Vries et al. (2020)

³³ Arnelo U, von Seth E, Bergquist A et al. Prospective evaluation of the clinical utility of single-operator peroral cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis. Endoscopy, 2015

³⁴ De Vries AB, van der Heide F, Ter Steege RWF, et al. Limited diagnostic accuracy and clinical impact of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary strictures. Endoscopy 2020; 52: 107-114

	Impression visuelle sous cholangioscopie	Biopsie guidée sous cholangioscopie	Brossage cytologique guidé sous CPRE
Sensibilité (%)	64 (44 – 84)	15 (0 – 31)	47 (23 – 71)
Spécificité (%)	62 (50 – 75)	65 (49 – 80)	95 (89 – 100)

- L'étude monocentrique prospective de Hushing Kabar et al.³⁵ a pour objectif d'évaluer l'intérêt de SPYSCOPE DS associée à la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) dans la gestion des complications biliaires après une greffe du foie. Au cours de la CPRE, ont été observés des sténoses anastomotiques (n= 14 patients), des sténoses non-anastomotiques (n=7 patients), des calculs (n=3 patients), une torsion des voies biliaires (n=1). Pour 7 patients, la CPRE n'a montré aucun résultat pathologique. La cholangioscopie a mis en évidence des sténoses anastomotiques (n=14 patients), des sténoses non anastomotiques (n=7 patients), une obstruction biliaire (n= 3 patients) et des calculs (n= 6 patients). La cholangioscopie a montré un apport par rapport à la CPRE chez 12/26 patients (46,2%).
- L'étude de Gerges et al (2019)³⁶ vise à SPYSCOPE DS chez des patients présentant une pancréatite chronique en termes de sécurité d'emploi, de succès technique et clinique à court terme. Les critères principaux d'évaluation sont le succès technique, le succès clinique et les taux d'événements indésirables. L'étude s'est déroulée entre 2015 et 2017. Au total, 23 interventions ont été réalisées chez 20 patients. 95% des patients présentent un antécédent d'échec de traitement d'une sténose ou d'un calcul par une méthode interventionnelle. Le taux de réussite de réalisation des cholangiopancréatoscopies numériques guidées est de 100% et la clairance du canal pancréatique a été atteinte chez 19/20 patients (95%). Le taux de réussite technique est de 95%. Des événements indésirables sont survenus dans 7/23 procédures (30%).

4. Etudes en cours

Cinq études cliniques en cours dans les indications de :

- Sténoses biliaires indéterminées en utilisation d'emblée (1^{ère} intention) versus en 2^{ème} intention après 1^{ère} CPRE/brossage non contributive (mise en place en 2019 à l'AP-HP Cochin, inclusions sont actuellement en cours)
- Sténoses de transplantation du foie (Clinical Trial.gov NCT03421340)
- Calculs biliaires non complexes (Clinical Trial.gov NCT03766035)
- Diagnostic et la détection précoce du cholangiocarcinome chez les patients diagnostiqués avec une cholangite sclérosante primitive (PSC) (Clinical Trial.gov NCT03766035)
- Traitement du néoplasme mucineux papillaire intraductal (IPMN) (Clinical Trial.gov NCT03729453)

³⁵ Hüsing-Kabar A, Heinzow HS, Schmidt HHJ et al. Single-operator cholangioscopy for biliary complications in liver transplant recipients, World J Gastroenterol. 2017 Jun 14;23(22):4064-4071

³⁶ Gerges C, Pullmann D, Bahin F et al. SPYGLASS DS-guided lithotripsy for pancreatic duct stones in symptomatic treatment-refractory chronic calcifying pancreatitis, Endosc Int Open. 2019 Feb;7(2):E99-E103. doi: 10.1055/a-0808-4499. Epub 2019 Jan 17.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Concernant les effets indésirables, sont disponibles les données issues d'un registre prospectif dont l'objectif principal était d'évaluer la survenue d'événements indésirables, des deux études contrôlées randomisées précédemment décrites, de 2 études dont la collecte des effets indésirables était un des objectifs principaux (une étude multicentrique à collecte des données rétrospective et une étude monocentrique à collecte des données rétrospectives). Les autres données disponibles, issues d'études précédemment décrites, sont synthétisées sous forme de tableau (cf tableau 19).

- Registre prospectif national suédois de Lùbbe et al.³⁷ (Suède 2015)

L'objectif de ce registre était d'évaluer la cholangioscopie simple opérateur par voie orale en pratique courante sur une cohorte de patients bénéficiant d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique avec ou sans cholangioscopie.

Les patients inclus avaient une CPRE avec ou sans SPYSCOPE 1^{ère} génération.

Le critère principal était la survenue d'événements indésirables (EI), lors de la procédure ou après la procédure et plus particulièrement sur les EI spécifiques liés à la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec ou sans SPYSCOPE.

Un sous-groupe a été construit en stratifiant l'analyse des EI en fonction de l'investigation des voies biliaires ou pancréatiques avec SPYSCOPE comparée à la CPRE conventionnelle.

Entre 2007 et 2012, 37 456 CPRE ont été incluses dans le registre dont 408 SPYSCOPE et 66 examens réalisés à l'aide d'un « baby-scope ». Seuls les patients avec un suivi complet de 30 jours ont été inclus dans l'étude.

Les indications sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 14 : registre prospectif de Lubbe et al.

Indication	SPYSCOPE n=408		CPRE conventionnelle n=35 944	
	n	%	n	%
Pancréatite aigue	2	0,5	1628	4,5
Cholangite ou septicémie	4	1,0	3033	8,4
Pancréatite chronique	26	6,4	533	1,5
Cartographie de l'anatomie intra-procédurale	0	0,0	67	0,2
Malignité	50	12,3	3735	10,4
Jaunisse obstructive	12	2,9	8223	22,9
Autres	109	26,7	1759	4,9
Contrôle programmé après une précédente CPRE	9	2,2	280	0,8
Intervention ou contrôle programmé après une CPRE précédente	11	2,7	1563	4,3
Ré-intervention programmée	4	1,0	907	2,5
Extraction de calculs programmée après LEOC*	0	0	17	<0,1
En prophylaxie secondaire contre les pancréatites biliaires	0	0	342	1,0
Dysfonctionnement de l'endoprothèse	2	0,5	1873	5,2
Calculs du cholédoque suspectés ou connus	69	16,9	10924	30,4
Cholangite sclérosante primitive suspectée ou connue	109	26,7	526	1,5
Fuite biliaire post procédurale suspectée	1	0,2	534	1,5

*LEOC : lithotripsie extracorporelle à onde de choc

³⁷ Lùbbe J, Arnelo U, Lundell L, et al. ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice. Endoscopy. 2015

Interventions	SPYSCOPE n=408		CPRE conventionnelle n=35 944	
	n	%	n	%
- Mise en place d'une canule biliaire programmée	375/378	99,2	31951/34763	91,9
- Mise en place programmée d'une canule pancréatique	128/131	97,7	8387/8900	94,2
- Sphinctérotomie endoscopique ou dilatation papillaire	182/408	44,6	22775/35944	63,4
- Calculs du cholédoque	122/408	29,9	13287/35944	37,0
- Clairance du canal des patients atteints de calculs cholédociens	71	58,2	9511	71,6
- Implantation d'endoprothèse	169	41,4	13859	38,6

Evènement indésirables rapportés	SPYSCOPE n=408		CPRE conventionnelle n=35 944	
	n	%	n	%
- Intra-procéduraux	17	4,2	999	2,8
- Post-procéduraux	78	19,1	5027	14,0
- Pancréatite	30	7,4	1385	3,9
- Cholangite	18	4,4	967	2,7
- Saignement	8	2,0	486	1,4
- Perforation	4	1,0	165	0,5

Les évènements intra-procéduraux étaient de 4,2 % dans le groupe SPYSCOPE et de 2,8 % dans le groupe CPRE conventionnelle. Les évènements post-procéduraux étaient de 19,1 % dans le groupe SPYSCOPE et de 14% % dans le groupe CPRE conventionnelle. Parmi les évènements indésirables post-procéduraux, la survenue de cholangite et pancréatite est respectivement de 4,4% et 7,4% dans le groupe SPYSCOPE et de 2,7% et 3,9% dans le groupe CPRE conventionnelle.

- **Etude contrôlée randomisée Gerges et al. (2019)²⁵**

Aucun évènement indésirable sévère n'a été rapporté.

Dans le groupe CPRE : 1 cholangite, 1 cholécystite, 1 saignement ont été rapportés.

Dans le groupe SPYSCOPE DS : 2 pancréatites.

Tableau 15 : Evènements indésirables dans l'étude Gerges et al. (2019)

Evènements indésirables	CPRE + Brossage %	SPYSCOPE SPYBITE %	DS	+	p
Globaux	10,3 (3/29)	6,5 (2/31)			0,59
- Cholangite	3,4 (1/29)	0 (0/31)			0,30
- Cholécystite	3,4 (1/29)	0 (0/31)			0,30
- Pancréatite	0 (0/29)	6,5 (2/31)			0,16
- Saignement	3,4 (1/29)	0 (0/31)			0,30

- **Etude contrôlée randomisée Buxbaum et al. (2018)³²**

Dans cette étude, la survenue de pancréatites, cholangites, saignements et perforations postérieurs à la procédure a été évaluée.

Six effets indésirables ont été reportés :

- 3 épisodes de cholangites dont 2 dans le groupe « lithotripsie guidée par cholangioscopie » traitées avec succès par hydratation et antibiotiques et 1 dans le groupe « méthodes conventionnelles » ayant entraîné le décès du patient.
- 3 épisodes de pancréatite post-CPRE, dont 2 dans le groupe « lithotripsie guidée par cholangioscopie »

Tableau 16 : Effets indésirables de l'étude Buxbaum et al. (2018)

	Lithotripsie laser guidée par cholangioscopie (N=42) N (%)	Traitements conventionnels (N=18) N (%)
Evènements indésirables	4 (9,5)	2 (11,1)
Dont		
- Cholangite	2	1
- Pancréatite	2	1

- Etude Bernica et al. (2018)³⁸

L'objectif de l'étude multicentrique à collecte rétrospective est d'évaluer la sécurité de la cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde (CPRE) guidée par SPYSCOPE première génération. L'un des critères évalués est le taux de complications associées à la CPRE guidée par SPYSCOPE chez les patients âgés. 341 patients ont été inclus dans 3 centres, avec un âge moyen est de 62,87 ans $\pm$ 15,11 ans. L'exhaustivité n'est pas renseignée.

230 procédures (67,45%) ont été réalisées à l'aide du SPYSCOPE première génération et 111 procédures (32,55%) ont été réalisées à l'aide du SPYSCOPE DS.

Des biopsies biliaires ont été réalisées chez 89 patients (26,1%) et des lithotripsies chez 87 patients (25,5 %).

Tableau 17 : Caractéristiques des patients de l'étude Bernica et al. (2018)

Variables	N	%
Âge		
<65 (groupe 1)	178	52,2
65 à <75 (groupe 2)	86	25,22
≥75 (groupe 3)	77	22,58
Total	341	
SPYSCOPE		
SPYSCOPE DS	111	32,55
SPYSCOPE première génération (fibre optique)	230	67,45

Le taux global de complications est de 7,33 % dans la cohorte (25/341). Le taux de complications par groupe est de 7,30 % pour le groupe 1, de 6,98 % pour le groupe 2 et de 7,79 % pour le groupe 3. La complication la plus commune est la pancréatite post-CPRE (36% : 9/25).

- Etude Reuterwall et al. (2019)³⁹

Cette revue monocentrique à collecte des données rétrospective a pris en compte tous les patients traités par cholangiopancréatoscopie simple opérateur avec le système de visualisation directe SPYSCOPE première génération sur la période de 7 ans de 2007 à 2014, soit 365 procédures chez 311 patients.

³⁸ Bernica J, Alanhafi S, kalkota N et al. Cholangioscopy Is Safe and Feasible in Elderly Patients, Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug;16(8):1293-1299

³⁹ Reuterwall M, Lubbe J, Enochsson L, et al. The clinical value of ERCP-guided cholangiopancreatocopy using a singleoperator system, BMC Gastroenterol. 2019 Feb 26;19(1):35.

Le taux global d'événements indésirables est de 16 %. L'événement indésirable le plus fréquent est la pancréatite dans 29 cas (8%), dont 1 ayant entraîné le décès du patient. Seize (16) patients (4%) ont présenté une cholangite ; aucun des cas n'a été grave. Un événement indésirable mortel est survenu.

Tableau 18 : Événements indésirables de l'étude Reuterwall et al.

	N (%)
Total des événements	59 (16,2)
Moyen	33 (9,0)
Modéré	22 (6,0)
Sévère	3 (0,8)
Evènement indésirable mortel	1 (0,3)
Pancréatite (qui inclue un décès)	29 (7,9)
Moyen	13 (3,6)
Modéré	14 (3,8)
Sévère	1 (0,3)
Cholangite	16 (4,4)
Moyen	9 (2,5)
Modéré	7 (1,9)
Sévère	0 (0)
Divers (y compris une perforation nécessitant une réparation chirurgicale)	14 (3,8)
Moyen	11 (3,0)
Modéré	1 (0,3)
Sévère	2 (0,5)

Les événements indésirables sont classés selon les lignes directrices de l'ASGE

- Autres études

Tableau 19 : Effets indésirables rapportés dans les autres études

Etude	Méthode	Effets indésirables
Chen et al. (2011)	Multicentrique, prospective	7,5% patients (diagnostic) 6% des patients (thérapeutique)
Maydeo et al. (2011)	Monocentrique, prospective	13,3% (8/60)
Kalaitzakis et al. (2012)	Multicentrique, collecte rétrospective	9% (16/179)
Draganov et al. (2012)	Monocentrique, prospective	15,4% (4/26)
Tieu et al. (2015)	Monocentrique, collecte rétrospective	15,9% (14/88)
Arnelo et al. (2015)	Monocentrique, prospective	15% (7/47)
Kurihara et al. (2016)	Multicentrique, prospective	5,4% (8/148)
Laleman et al. (2017)	Monocentrique, prospective	21,4% (18/84)
Ogura et al. (2017)	Monocentrique, prospective	1,8% (1/55)
Imanishi et al. (2017)	Monocentrique, collecte rétrospective	3,6% (1/28)
Husing-Kabar et al. (2017)	Monocentrique, prospective	3,8% (1/26)
Riditid et al. (2018)	Monocentrique, prospective	10%
Lenze et al. (2018)	Multicentrique, collecte rétrospective	25,4% (17/67)
Ang et al. (2018)	Monocentrique, collecte rétrospective	16%
Bokemeyer et al. (2019)	Monocentrique, collecte rétrospective	16,70%
Gerges et al. (2019)	Multicentrique, collecte rétrospective	30% (7/23)
Yan et al. (2019)	Monocentrique, collecte rétrospective	4% (2/50)

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent pour la gamme SPYSCOPE DS et SPYSCOPE DS II : 5 256 évènements (soit environ 5,3% des unités vendues), dont 263 (1%) en Europe et 15 (1,1%) en France depuis 2015.

Concernant SPYSCOPE DS II, en Europe, depuis 2018, un évènement a été rapporté (soit environ 0,1% des unités vendues). Aucun évènement n'a été rapporté en France.

Tableau 20 : Données de matériovigilance issues de l'Europe pour SPYSCOPE DS II

Type d'évènement rapporté	2018	2019	TOTAL
Perte de l'image avec le SPYSCOPE	0	1	1
Total	0	1	1

Aucune donnée spécifique concernant SPYSCOPE DS II n'a été fournie. Les données spécifiques disponibles se rapportent à SPYSCOPE 1^{ère} génération et à SPYSCOPE DS. Le tableau des différences techniques fourni par le demandeur n'est pas présenté en fonction des critères d'équivalence clinique. Les évolutions apportées entre ces 2 versions vont dans le sens d'une amélioration technique, avec un impact clinique favorable rapporté dans les études.

Les études cliniques rapportent une utilisation dans 2 indications principales :

- Dans le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires : deux évaluations technologiques, une méta-analyse, une revue systématique de la littérature, une étude contrôlée randomisée, une étude prospective multicentrique française et trois autres études monocentriques à collecte des données rétrospective sont disponibles.

L'étude contrôlée randomisée Gerges et al. (2019) a montré que la sensibilité de l'analyse du premier échantillon de biopsie guidée par SPYSCOPE DS est de 68,2% et celle de l'échantillon obtenu par brossage cytologique guidé par CPRE de 21,4% ($p < 0,05$) et que la sensibilité de la visualisation par SPYSCOPE DS est de 95,5% et par CPRE de 66,7% ($p < 0,05$). Les investigateurs de cette étude étaient hautement spécialisés (200 CRPE et 30 SPYSCOPE DS par an). L'ensemble des études rapportent des résultats de sensibilité et de spécificité en mesure d'améliorer la performance diagnostique chez des patients présentant des sténoses indéterminées des voies biliaires, hormis l'étude de Gerges et al (2020) qui a montré un faible impact de la cholangioscopie en particulier dans le cas où le patient a eu une prothèse biliaire plastique mise en place au préalable.

Il n'existe pas d'étude comparative versus d'autres techniques, notamment versus l'écho-endoscopie ou les autres techniques de cholangiopancréatoscopie.

- Dans le traitement des calculs complexes des voies biliaires : deux évaluations technologiques, 1 étude contrôlée randomisée et 14 études sont disponibles. L'étude contrôlée randomisée Buxbaum et al. (2015) a montré que, pour des patients ayant un calcul des voies extra-hépatiques de diamètre supérieur à 1 cm, le dégagement endoscopique a été efficace chez 93% des patients et 67% des patients recevant un traitement conventionnel ($p < 0,05$). Les investigateurs de cette étude étaient hautement spécialisés (au moins 500 CRPE pour extraction de calcul en utilisant des approches conventionnelles, ainsi que 20 à 40 lithotripsies laser guidées par cholangioscopie avant le début de l'étude). L'ensemble des autres études montre des taux d'élimination des calculs de 57 à 100%. Toutefois l'interprétation est limitée par les faibles nombres de

patients dans ces études et le caractère monocentrique à collecte rétrospective de certaines d'entre elles.

Il n'existe pas d'étude comparative versus d'autres techniques, notamment versus les autres techniques de cholangiopancréatoscopie.

Les procédures diagnostiques et thérapeutiques ont montré des incidences similaires d'effets indésirables associés à la procédure. Les résultats de différentes études rapportent une morbidité additionnelle ou comparable à une CPRE seule. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la cholangite (jusqu'à environ 14%) et la pancréatite (jusqu'à environ 7%).

Enfin, ces différentes données mettent en évidence que la cholangioscopie est un acte technique, nécessitant une courbe d'apprentissage et un entraînement de l'opérateur (NICE 2015, ECR Gerges et al. 2019, ECR Buxbaum et al. 2015). En 2015, le NICE a notamment recommandé qu'elle soit réalisée dans des centres experts et réservée aux unités d'endoscopie ayant l'équipement et les équipes d'experts pour réaliser des CRPE (NICE 2015). Une sélection attentive des patients, en particulier lorsque les autres techniques endoscopiques ont échoué, doit être réalisée (BSG 2016, ESGE 2015, ARESNIP 2012).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIQUE

1. Diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires⁴⁰

Les SIVB sont difficiles à explorer. Leur caractérisation est une étape essentielle afin de choisir la prise en charge thérapeutique, déterminer une étiologie et exclure une origine néoplasique (adénocarcinome du pancréas ou cholangiocarcinome). L'objectif de l'exploration diagnostique pour les patients porteurs d'une SIVB nécessitant une exploration endoscopique est de diagnostiquer un cholangiocarcinome lorsque les explorations non invasives (échographie, scanners de dernière génération, cholangio-pancréato-IRM) ne sont pas suffisantes :

- pour déterminer l'étiologie de la sténose par visualisation directe ou indirecte ;
- pour réaliser des prélèvements tissulaires afin d'apporter la preuve anatomocytopathologique d'une sténose maligne (cholangiocarcinome) diagnostiquée par les examens d'imagerie de première intention.

Lorsque les explorations non invasives ne sont pas concluantes, deux techniques endoscopiques sont disponibles : l'écho-endoscopie (EE) et/ou la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

- L'écho-endoscopie (EE) associée à des prélèvements⁴³

L'écho-endoscopie est une technique combinée endoscopique et échographique qui permet de positionner le transducteur directement au contact des voies biliaires et de s'affranchir des interpositions graisseuses et gazeuses qui empêchent souvent la bonne visualisation des voies biliaires avec l'échographie classique. L'examen peut être complété par une ponction à l'aiguille fine réalisée sous écho-guidage. Il s'agit d'un examen invasif réalisé sous neuroleptanalgie. La ponction sous écho-endoscopie est créditée d'une sensibilité variant entre 53 et 89 %⁴¹. Lorsque l'écho-endoscopie est associée à la CP-IRM, la sensibilité pour la

⁴⁰ Société Française d'Endoscopie Digestive. Canard JM, Palazzo L, Fontaine H et al. Conseils pour la pratique de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale, https://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/EOGD_pratiqueconseil.pdf

⁴¹ American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Anderson MA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, et al.. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2013;77(2):167-74.

détection des formes précoces de cholangiocarcinomes atteint 90 %, avec une spécificité à 98 %⁴¹.

- La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique qui est la technique de référence^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48}

Elle doit être réservée à des fins thérapeutiques ou de prélèvements tissulaires.

Il s'agit d'une technique d'opacification des voies biliaires par un produit de contraste, combinant l'endoscopie et la fluoroscopie. La CPRE est un examen invasif réalisé sous anesthésie générale (avec intubation trachéale pour les procédures longues). Un duodénolescope à vision latérale est utilisé dans le cadre de la CPRE, le produit de contraste est injecté dans les voies biliaires par l'intermédiaire d'un cathéter. Le canal opérateur permet l'introduction de pinces à biopsie ou de brosses à cytologie pour la réalisation des prélèvements tissulaires, ou le passage d'un sphinctérotome, de prothèse ou même d'un cholédolescope (à des fins thérapeutiques).

La CPRE peut engendrer des complications, dont la plus fréquente est la pancréatite aiguë avec une incidence de 1,3 à 5,4 %⁴⁹. Le risque de complications est fonction des caractéristiques du patient (âge, lithiase cholécystique, etc.), de la technique (nombre de canulations), de l'expérience de l'opérateur et du volume du produit de contraste injecté. L'angiocholite, le risque hémorragique et la perforation duodénale font également partie des complications potentielles de la CPRE.

Les prélèvements tissulaires au cours d'une CPRE peuvent être réalisés par brossage endocanalaire, aspiration de la bile (pour étude anatomocytopathologique), ou par biopsie / ponction à l'aiguille fine.

En cas d'échec, d'autres techniques peuvent être utilisées en addition à la CPRE dont :

✓ La cholangioscopie

Elle permet l'exploration des sténoses biliaires indéterminées après échec des autres techniques dont l'échoendoscopie associée à des prélèvements et / ou la CPRE avec brossage cytologique. Plusieurs voies d'abord peuvent être utilisées. Il existe plusieurs systèmes de cholangioscopie per-orale dont les cholangioscopes mère-enfant doubles opérateurs, les cholangioscopes simple opérateurs et les gastrosopes ultrafins directs. Le système SPYSCOPE est actuellement le seul système de cholangiopancréatoscopie permettant une utilisation mono-opérateur à usage unique. Le système SPYSCOPE peut être utilisé avec la pince à biopsie SPYBITE.

✓ L'endomicroscopie confocale⁴³

L'endomicroscopie est en cours de développement et n'est pas à ce jour recommandée en pratique courante. Elle permettrait de réaliser une analyse microscopique de la muqueuse digestive et de réaliser ainsi une « biopsie optique » en temps réel au niveau du tube digestif. Le but recherché est d'aider au diagnostic immédiat des lésions. Pour l'exploration des voies biliaires, c'est un système se présentant sous forme de mini-sonde pouvant être introduite dans un endoscope. L'examen est réalisé au cours d'une procédure de CPRE.

⁴² SFED, Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique et sphinctérotomie bilio-pancréatique, 2003

⁴³ HAS, Evaluation de l'endomicroscopie confocale par laser dans la caractérisation des sténoses indéterminées des voies biliaires, Juillet 2015, www.has.fr

⁴⁴ Prat F. Cathétérisme bilio-pancréatique et sphinctérotomie endoscopique. Post'U. 2011 ; 157-157. <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/catheterisme-bilio-pancreatique-et-sphincterotomie-endoscopique.pdf>

⁴⁵ American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Jorgensen J, Kubiliun N, Law JK et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): core curriculum. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. 2016 ; 83 (2) : 279-89

⁴⁶ American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Wani S, Keswani R, Petersen B. Training in EUS and ERCP: standardizing methods to assess competence. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 2018; 87 (6) : 1371-82

⁴⁷ Société Française d'Endoscopie Digestive. Canard JM, Palazzo L, Fontaine H et al. Conseils pour la pratique de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale,

⁴⁸ American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Wani S, Keswani R, Petersen B. Training in EUS and ERCP: standardizing methods to assess competence. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 2018; 87 (6) : 1371-82

⁴⁹ Saby-Ratel S, Buscail L, Liguory C et al. Méthode d'exploration des voies biliaires Encycl Méd Chir - Hépatologie 2010;7044-A-10.

Dans le diagnostic des sténoses indéterminées des voies biliaires, la place de SPYSCOPE se situe en échec à la CPRE avec brossage et/ou échoendoscopie avec prélèvement.

2. Traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes^{50,58,51, 52}

Dans ces situations complexes, la technique de référence est la sphinctérotomie endoscopique par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique. La sphinctérotomie endoscopique se décompose en plusieurs étapes, avec dans un premier temps le repérage de la papille, la confirmation de la présence de lithiase, puis la sphinctérotomie du sphincter d'Oddi. A l'issue de ces étapes, des manœuvres d'extraction endoscopique par le biais de sondes, de pinces ou de sondes à lithotripsie permettent la fragmentation des calculs. Plusieurs méthodes de lithotripsie sont disponibles : lithotripsie mécanique, lithotripsie électrohydraulique (LEH) ou lithotripsie laser (LL). Les traitements endoscopiques peuvent être réalisés en plusieurs séances.

Dans le cas de calculs pancréatiques complexes, la CPRE est utilisée en cas de pancréatite aigüe biliaire associée à une angiocholite.

Lorsque les techniques de sphinctérotomie et d'extraction endoscopiques standard ont échoué, la cholangioscopie associée à une méthode de lithotritie peut être envisagée. Plusieurs méthodes de cholangioscopie sont disponibles. SPYSCOPE est actuellement le seul système mono-opérateur. SPYSCOPE peut être utilisé avec une pince à panier, une anse d'extraction, un terminal de lithotripsie électrohydraulique et un laser holmium.

Enfin, en dernière ligne thérapeutique, le traitement chirurgical peut être envisagé. L'élimination des calculs se fait essentiellement par deux voies : la voie transcystique ou par cholécotomie.

Dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes, la place de SPYSCOPE se situe en échec aux méthodes conventionnelles endoscopiques (sphinctéroplastie à ballonnet / lithotritie guidée par CPRE).

Au vu des données, SPYSCOPE DS II a une place en seconde intention chez des patients attentivement sélectionnés :

- *dans la stratégie diagnostique des sténoses biliaires indéterminées, après échec de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique et / ou à l'échoendoscopie associée à des prélèvements,*
- *dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes, après échec des autres traitements endoscopiques.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles relatives aux dispositifs SPYSCOPE de génération antérieure et des évolutions techniques apportées au cathéter SPYSCOPE DS II, la Commission estime que SPYSCOPE DS II a un intérêt :

⁵⁰ Société Nationale Française de Gastro-entérologie, recommandations de Pratique Clinique, Prise en Charge de la Lithiase biliaire. 2010. <https://www.snfge.org/>

⁵¹ Levy P. Recommandations internationales sur la pancréatite aiguë. 2015 ; POST'U ; https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/019_026_Levy.pdf

⁵² Working Group IAPAAPAG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. PubMed PMID: 24054878.

- Dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la CPRE avec brossage cytologique et / ou à l'échoendoscopie associée à des prélèvements,
- Dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué.

La Commission note que la cholangiopancreatoscopie par voie orale simple opérateur par SPYSCOPE DS II est un acte technique qui doit être réservé à la seconde intention chez des patients attentivement sélectionnés et réalisé par des opérateurs hautement entraînés dans des centres experts disposant du matériel nécessaire.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La demande concerne des situations cliniques diverses, notamment :

1. Les sténoses indéterminées des voies biliaires (SIVB)⁵³

Les sténoses des voies biliaires (SIVB) sont considérées comme indéterminées quand l'évaluation radiologique initiale et la cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique et/ou biopsie n'ont pas pu permettre d'établir de diagnostic.²⁹

Le spectre des présentations cliniques d'une sténose biliaire indéterminée est très large allant de la découverte fortuite à l'occasion d'un bilan biologique (cholestase) ou d'une imagerie réalisée pour un autre motif jusqu'à l'ictère sévère (éventuellement compliqué de cirrhose biliaire secondaire). Les sténoses des voies biliaires peuvent avoir de multiples étiologies, malignes ou bénignes. Afin de choisir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée, il est essentiel de déterminer l'étiologie de la sténose et d'exclure une origine néoplasique.

► Les sténoses bénignes (15 à 20 %)

Elles peuvent être :

- D'origine traumatique (post-opératoires par exemple cholécystectomie, transplantation hépatique, reconstruction des voies biliaires, néphrectomie ; traumatisme externe) ;
- D'origine Inflammatoire (cholangite sclérosante primitive, cholangite auto-immune IgG4, pancréatite aiguë et chronique, radiothérapie ...) ;
- D'origine infectieuses (Tuberculose, Clonorchis sinensis, Ascaris lumbricoides, ...) ;
- Compression extrinsèque (syndrome de Mirizzi, cavernome porte, maladie polykystique du foie, tumeurs bénignes ou adénopathies du hile hépatique, ...) ;
- Autres (cholédocholithiase, ischémie, vasculite, cholangiopathie VIH, cholangite lymphoplasmocytaire sclérosante, maladie granulomateuse, etc.

► Les sténoses malignes (80 à 85 %) dont le cholangiocarcinome (un tiers des cas).

Le cholangiocarcinome est une tumeur développée à partir de l'épithélium des voies biliaires. Diagnostiqué le plus souvent à un stade évolué, le cholangiocarcinome est souvent de très mauvais pronostic. Le traitement de référence en cas de tumeur résécable est la résection chirurgicale à visée curative. Il s'adresse à une minorité de patients (moins de 30 %) en raison de la complexité des rapports anatomiques dans la région du hile et de l'extension de la tumeur au moment du diagnostic. Le risque de récurrence après exérèse est important et il n'existe actuellement pas de traitement adjuvant recommandé. La survie à cinq ans est de l'ordre de 25 à 30 % après résection curative. Le drainage biliaire constitue la principale mesure palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables. En cas de tumeur non

⁵³ HAS, Evaluation de l'endomicroscopie confocale par laser dans la caractérisation des sténoses indéterminées des voies biliaires, Juillet 2015, www.has.fr

résécable, la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent également être utilisées à visée palliative.^{54, 55, 56, 57}

2. Les calculs biliaires et pancréatiques complexes^{58, 59}

Les calculs biliaires sont des calculs formés dans la vésicule biliaire ou dans les voies biliaires par le dépôt de cholestérol et de ses sels organiques. Près de 80 % des patients ayant un calcul vésiculaire restent asymptomatiques. Les manifestations cliniques de la lithiase biliaire sont de gravité variable : la colique hépatique, la cholécystite, l'angiocholite, la pancréatite aiguë biliaire (dans ce cas, le calcul provenant de la vésicule biliaire vient obstruer le canal pancréatique).

En conclusion, le demande concerne des indications diverses, notamment :

- *Les sténoses biliaires indéterminées dont l'étiologie peut être un cholangiocarcinome qui est une maladie grave engageant le pronostic vital.*
- *Les calculs biliaires complexes qui peuvent entraîner des complications graves.*

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises relatives aux calculs biliaires et pancréatiques complexes et aux sténoses indéterminées des voies biliaires, dont l'étiologie principale est le cholangiocarcinome.

Il existe très peu de données épidémiologiques spécifiques du cholangiocarcinome. Des données relativement anciennes rapportent une incidence des cholangiocarcinomes de 2 000 nouveaux cas par an en France⁶⁰, les cholangiocarcinomes strictement intrahépatiques représentant 15% des cas. Les récentes données épidémiologiques publiées par Santé Publique France⁶¹ sur les cancers des voies biliaires concernent : les cancers de la vésicule biliaire, les cancers des voies biliaires extra-hépatiques et les cancers de l'ampoule de Vater (cholangiocarcinome intrahépatique non compris).

La fréquence de la lithiase biliaire est d'environ 20%. Près de 80% des patients atteints n'ont jamais aucun symptôme. Un calcul vésiculaire se complique dans 20% des cas. Dans un cas sur deux, cette complication est la migration dans le canal cystique ou la voie biliaire principale. Environ 2 à 4% des Français sont susceptibles de développer au moins une complication nécessitant une exploration de la voie biliaire principale.⁵⁸

L'incidence de la pancréatite aiguë est de 30 pour 100 000 chez l'homme et de 20 pour 100 000 habitants chez la femme. La migration d'un calcul biliaire dans le cholédoque représentent environ 40 %.⁶²

⁵⁴ Regimbeau JM, Fuks D, Chatelain D et al. Prise en charge chirurgicale du cholangiocarcinome hilaire résécable. Gastroentérol Clin Biol 2008;32(6-7):620-31.

⁵⁵ Malka D, Bernardini D, Boudjema K et al. Cancer des voies biliaires. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2014, [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]

⁵⁶ Bridgewater J, Galle PR, Khan SA et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. Journal of Hepatology, 60, (6) : 1268 – 1289.

⁵⁷ Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. Eur J Surg Oncol. 2015 ; 41(1) : 120-7.

⁵⁸ Société Nationale Française de Gastroentérologie. Item 258 – Lithiase biliaire et ses complications. CDU. 2ème édition - Octobre 2012.

⁵⁹ European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommandations de Pratique Clinique sur la prévention, le diagnostic et le traitement des calculs biliaires selon l'EASL. Journal of Hepatology 2016 ; 65 : 146–181

⁶⁰ Hamza S, Phelip JM, Lepage C. Épidémiologie des cancers des voies biliaires. 2012. http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/45921/Cancero_dig_2012_1_22_25.pdf

⁶¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/>;

⁶² SNFGE. ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012 https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap26_item268.pdf

A partir de la base PMSI, le nombre de séjours au cours desquels une cholangioscopie a été réalisée, quelle que soit la voie d'abord utilisée, depuis 2015, est décrit ci-dessous :

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre de séjours			
		Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018
HMQH001	Cholangioscopie, par voie buccale (opacification éventuelle incluse)	165	208	300	365
HMQG002	Cholangioscopie, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique	53	34	28	29
HMQE001	Cholangioscopie par un orifice de drainage biliaire externe déjà en place	81	80	76	88
HMNE002	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie rétrograde	34	39	42	67
HMNJ003	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie par voie transcutanée	10	18	12	13
HMNJ002	Lithotritie des conduits biliaires par ondes de choc, par cholangioscopie par un drain transcutané déjà en place	7	20	6	2
HNQH002	Pancréaticoscopie, par voie buccale	20	12	19	16
Total		370	411	483	580

04.2.3. IMPACT

Dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées, SPYSCOPE DS II répond à un besoin diagnostique partiellement couvert.

Dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes, SPYSCOPE DS II répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de ses performances diagnostique et thérapeutique, et de l'élargissement de l'arsenal diagnostique et thérapeutique disponible qu'il apporte dans les affections bilio-pancréatiques complexes, SPYSCOPE DS II a un intérêt pour la santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de SPYSCOPE DS II est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes :

- **Diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la CPRE avec brossage cytologique et / ou de l'échoendoscopie associée à des prélèvements.**
- **Traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La Commission recommande que la cholangioscopie simple opérateur avec SPYSCOPE DS II soit pratiquée uniquement dans des centres spécialisés d'endoscopie digestive satisfaisant aux critères de moyens, de compétences et d'organisation suivants :

- Pose de l'indication

Dans ces centres, la sélection des patients relevant d'une cholangioscopie simple opérateur doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire (hépatogastroentérologue endoscopiste, anesthésiste-réanimateur, ainsi que si besoin en fonction de l'indication : anatomopathologiste, chirurgien digestif, oncologue) spécialisée dans la prise en charge, le diagnostic et le traitement des pathologies complexes des voies biliaires intra- et extra-hépatiques et pancréatiques. La décision prendra en compte les bénéfices attendus par l'utilisation de cette technique de cholangioscopie simple opérateur, les limites et les risques assortis à la mise en œuvre de cette technique, les alternatives disponibles, ainsi que l'avis du patient. La décision multidisciplinaire est tracée dans le dossier du patient.

- Plateau technique nécessaire à la réalisation de l'acte

Chaque centre doit disposer d'un plateau technique adapté tel que défini par les recommandations professionnelles (installation radiologique de qualité, matériel endoscopique dont des sphinctérotomes, écho-endoscope, matériel d'anesthésie, salle post-interventionnelle, unité de soins intensifs et de réanimation), ainsi que d'une structure de chirurgie digestive et une structure d'anatomopathologie.

L'équipe pluridisciplinaire compétente est formée d'un hépatogastroentérologue endoscopiste, d'un anesthésiste-réanimateur, des infirmiers d'endoscopie spécialement formés, des infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat, d'un opérateur de radiologie qualifié et des aide-soignants.

Un niveau minimal d'activité de cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et de cholangioscopie est nécessaire pour maintenir un niveau de qualité correct. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de déterminer une valeur seuil d'activité minimale.

Pour information, d'après la base DIAMANT, en 2018 :

- une cinquantaine de centres ont réalisé plus de 200 CPRE,
- une vingtaine de centres en ont réalisé plus de 300,
- une quinzaine de centres en ont réalisé plus de 400 et une dizaine plus de 500
- par ailleurs, 16 centres ont réalisé plus de 10 actes de cholangioscopie toutes techniques confondues, et 4 centres plus de 20.

- Compétences de l'opérateur

Le praticien qui réalise la cholangioscopie simple opérateur est un hépatogastroentérologue endoscopiste. Il doit avoir reçu une formation validée d'hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive. Il doit maîtriser et être entraîné à la technique de CPRE et à la technique de cholangioscopie simple opérateur par SPYSCOPE DS II.

- Réalisation

La réalisation de la CPRE et de la cholangioscopie simple opérateur doit être réalisée conformément aux recommandations professionnelles (information du patient, liste des vérifications à effectuer, antibioprophylaxie, surveillance).

Le recueil formalisé du point de vue du patient (expérience, résultat clinique et satisfaction) est souhaitable.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

SPYSCOPE DS II est une évolution de la version antérieure SPYSCOPE DS, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

06.2. NIVEAUX D'ASA

La Commission estime que les données relatives à SPYSCOPE DS sont transposables à la version DS II, compte tenu des évolutions techniques apportées à SPYSCOPE DS II. Aucune donnée spécifique de SPYSCOPE DS II n'étant disponible, sa supériorité clinique par rapport à SPYSCOPE DS ne peut être documentée.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à SPYSCOPE DS :

- dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la CPRE avec brossage cytologique et / ou de l'échoendoscopie associée à des prélèvements
- et dans le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à deux populations restreintes compte tenu des indications retenues :

- les patients atteints de sténoses biliaires indéterminées chez lesquels les techniques d'exploration standards (selon les cas CPRE avec brossage cytologique et / ou à l'échoendoscopie associée à des prélèvements) ont échoué ;
- les patients ayant des calculs biliaires ou pancréatiques complexes et chez lesquels les autres traitements endoscopiques ont échoué.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier de données épidémiologiques spécifiques permettant d'estimer cette population cible. La population rejointe des patients

traités par cholangioscopie, quelle que soit la voie d'abord utilisée, a été estimée à partir de deux bases distinctes :

- D'après les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de séjours lors desquels une cholangioscopie a été pratiquée, quelle que soit la voie d'abord utilisée : 580 séjours ont été dénombrés en 2018 ;
- A partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France, il a été estimé que 603 actes de cholangioscopie ont été réalisés en 2018 en France.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe en 2018 pour l'ensemble des techniques de cholangioscopie est d'environ 600 patients. Cette population rejointe constitue une estimation maximale pour la technique mono-opérateur avec SPYSCOPE DS II compte tenu des indications retenues.

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Gerges C et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized multicenter trial (with video). Gastrointestinal Endoscopy 2019. https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.025 NCT03140007
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée (pathologiste en aveugle)
Date et durée de l'étude	Inclusion de mai 2017 à décembre 2018
Objectif de l'étude	Evaluer si la cholangioscopie numérique simple opérateur avec SPYSCOPE DS améliore la performance diagnostique par rapport à la CPRE standard chez les patients atteints de sténoses indéterminées des voies biliaires.
METHODE	
Critères de sélection	Sténoses biliaires indéterminées suspectées être intrinsèques et proximales à la voie biliaire principale distale, par une cholangiopancréatographie de résonance magnétique (MRCP) précédente.
Cadre et lieu de l'étude	3 centres de références. Chaque opérateur était expérimenté : plus de 200 CPRE et plus de 30 procédures par SPYSCOPE DS par an.
Produits étudiés	- Cholangioscopie réalisée par SPYSCOPE DS et SPYBITE - CPRE avec brossage cytologique
Critère de jugement principal	La sensibilité et la performance diagnostique de la cholangioscopie et de la cholangiographie à 6 mois après la procédure de la CPRE initiale.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Corrélation entre l'impression visuelle intra-procédure et la cytopathologie - Succès technique - Le statut de la pièce de biopsie (bénin ou malin) - L'occurrence et la sévérité des effets indésirables liés à la procédure dans les 30 jours post-opératoires
Taille de l'échantillon	Nombre calculé de sujets nécessaires : Hypothèses de sensibilité : 48% pour CPRE et 82% pour cholangioscopie NCSN = 54 +10% de perte de vue possible = 60 (80% 0,05)
Méthode de randomisation	Ratio 1 :1 Randomisation par enveloppe par centre (block randomisation par site) : enveloppe ouverte par l'infirmière au moment de la procédure L'analyse histo-cytologique n'est pas centralisée.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse cyto-histopathologique est réalisée par un pathologiste avec une expertise dans l'histopathologie biliaire dans chaque centre (non centralisée). Le pathologiste est en aveugle au statut de randomisation du patient. Données continues analysées avec la médiane, différence avec le test Mann-Whitney Données concrètes analysées avec la moyenne (modèle binomial négatif) Corrélations analysées avec le test de Fisher. SAS 9.4

RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Nombre de patients inclus dans chaque groupe : 61 patients ont été randomisés, 32 dans le SPYSCOPE DS (1 patient exclu car ayant retiré son consentement avant l'intervention et 1 patient exclu car avec une compression extrinsèque) et 29 dans le groupe CPRE (1 patient exclu avec un cancer de l'œsophage obstruant le duodénum : 1 patient pour lequel le brossage n'a pu être réalisé). 30 patients ont donc été analysés dans le groupe SPYSCOPE DS et 27 dans le groupe CPRE.		
Durée du suivi	6 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe SPYSCOPE DS + SPYBITE : 22/30 patients ont un diagnostic final de malignité et 8/30 un statut bénin Groupe CPRE+ brossage : 14/27 patients ont un diagnostic final de malignité et 13/27 un statut bénin		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La sensibilité de l'analyse du premier échantillon de biopsie guidée par SPYSCOPE DS est de 68,2% et celle de l'échantillon obtenu par brossage cytologique guidé par CPRE de 21,4% (P<0,01).		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Nombre moyen de procédures : - Groupe SPYSCOPE DS + SPYBITE : 1,16 - Groupe CPRE + brossage : 1,18 L'échantillon a été obtenu dans tous les cas à la première évaluation.		
	Diagnostic selon l'analyse du premier échantillon de biopsie guidée par SPYSCOPE DS ou brossage cytologique guidé par CPRE		
	Mesures	CPRE %	SPYSCOPE %
	Sensibilité	21,4 (3/14)	68,2 (15/22)
	Spécificité	84,6 (11/13)	62,5 (5/8)
	VPP	100 (3/3)	100 (15/15)
	VPN	64,7 (11/17)	45,5 (5/11)
	Performance Globale	51,9 (14/27)	66,7 (20/30)
	VPP : valeur prédictive positive VPN : valeur prédictive négative		
	Diagnostic visuel par SPYSCOPE DS ou par CPRE		
	Mesures	CPRE %	SPYSCOPE %
	Sensibilité	66,7 (10/15)	95,5 (21/22)
	Spécificité	64,3 (9/14)	66,7 (6/9)
	VPP	90,9 (10/11)	100 (21/21)
	VPN	75 (9/12)	85,7 (6/7)
	Performance Globale	65,5 (19/29)	87,1 (27/31)
Effets indésirables	Aucun évènement indésirable sévère n'a été rapporté.		
	Dans le groupe CPRE : 1 cholangite, 1 cholécystite, 1 saignement ont été rapportés.		
	Dans le groupe SPYSCOPE DS : 2 pancréatites.		
	Evènements indésirables	CPRE + Brossage %	SPYSCOPE DS + SPYBITE %
	Globaux	10,3 (3/29)	6,5 (2/31)
	- Cholangite	3,4 (1/29)	0 (0/31)
	- Cholécystite	3,4 (1/29)	0 (0/31)
	- Pancréatite	0 (0/29)	6,5 (2/31)
	- Saignement	3,4 (1/29)	0 (0/31)

Référence	Buxbaum J, Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones (with videos), <i>Gastrointest Endosc.</i> 2018 Apr;87(4):1050-1060.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Mars 2013 à mars 2016
Objectif de l'étude	Déterminer si la lithotripsie au laser guidée par une cholangioscopie améliore l'élimination des calculs des gros canaux biliaires par rapport aux approches conventionnelles (ratio 2 :1).
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : les patients avec un calcul des voies extra-hépatiques dont le diamètre est <u>supérieur à 1 cm</u> diagnostiqué par ultra-sons, tomographie, IRM ou une CPRE antérieure. Les informations concernant les caractéristiques patients ont été collectées prospectivement.
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (deux centres)
Produits étudiés	SPYSCOPE 1 ^{ère} génération
Critère de jugement principal	Le critère d'évaluation principal est le succès endoscopique d'élimination des calculs biliaires.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères d'évaluation secondaires sont : - la durée de la procédure définie comme étant l'intervalle entre le passage du duodéroscope dans la bouche du patient au début de la procédure et le retrait du duodéroscope à la fin de la procédure, - la durée de la fluoroscopie, - le nombre de procédures, c'est-à-dire le nombre total de CPRE réalisées après la randomisation.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon est calculée à 60 patients pour montrer une différence de clairance de 20% ($\alpha=0,05$; puissance 80%, randomisation 2 :1), en estimant que les méthodes conventionnelles obtiennent une clairance de 70% pour des grands calculs > à 1 cm, et 90% par lithotripsie laser guidée grâce au SPYSCOPE (hypothèse non documentée).
Méthode de randomisation	Les patients sont en aveugle quant au traitement. Ratio 2 :1 Randomisation par ordinateur
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse de régression linéaire a été utilisée pour comparer les durées de la procédure et de la fluoroscopie. Une régression logistique multinomiale, ordinale et exacte a été utilisée pour comparer le nombre de procédures d'étude : 1 procédure (groupe témoin) vs 2 procédures vs >3 procédures. Le nombre médian d'interventions a été étudié à l'aide du test U de Mann Whitney. $p<0,02$ est considéré comme étant statistiquement significative. Les variables qui différaient entre les groupes ($p<0,20$) ont été testées en tant que covariables dans les modèles multivariés de régression logistique et linéaire des principaux résultats. Des analyses de sensibilité ont été réalisées. Dans le groupe « cholangioscopie », une lithotripsie laser est pratiquée, guidée grâce au SPYSCOPE première génération. Le traitement conventionnel inclut la lithotripsie mécanique avec panier, la dilatation papillaire avec extraction par ballon, et dans certains cas une extraction par panier ou ballon sans dilatation papillaire. Des stents pouvaient être placés si besoin dans les deux groupes

	(généralement si la clairance complète n'est pas obtenue). Le chirurgien avait également la possibilité de décider de procéder à d'autres traitements endoscopiques ou à une chirurgie des voies biliaires.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Tous les endoscopistes participant avaient déjà réalisé au moins 500 CPRE pour extraction de calcul en utilisant des approches conventionnelles et 20 à 40 lithotripsies laser guidées par cholangioscopie avant le début de l'étude.		
Durée du suivi	NR		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Soixante patients ont été randomisés parmi les 938 patients vus pour une cholédolithiase dans deux centres américains : 42 patients ont été randomisés dans le groupe SPYSCOPE et 18 dans le groupe thérapies conventionnelles. Les caractéristiques initiales sont comparables dans les groupes d'étude.		
		Traitement conventionnel (N=18) N (%)	Cholangioscopie (N=42) N (%)
	Femmes	12 (66,7)	29 (69,1)
	Antécédent de CPRE	13 (72,2)	31 (73,8)
	Comorbidités	7 (38,9)	23 (54,8)
	Calculs multiples	12 (66,7)	25 (59,3)
	Calculs de cholestérol	16 (89)	42 (100)
	Antécédent de cholécystectomie	7 (38,9)	16 (38,1)
	Dilatation principalement extra-hépatique	6 (33)	15 (36)
	Dilatation intra et extra-hépatique	12 (67)	27 (64)
		Moyenne (écart- type)	
	Age (années)	42,6 (14,5)	51,6 (13,3)
	Diamètre moyen du calcul le plus important (cm)	1,9 (0,9)	1,8 (0,6)
	Diamètre du canal biliaire extra-hépatique (mm)	13,5 (5,5)	12,4 (4,1)
		Médiane (intervalle de confiance)	
	Volume du calcul (cm³)	3,2 (0,9-5,3)	3,3 (1,7-6,5)
	Bilirubine totale (mg/dL)	1,9 (0,7-3,1)	1,5 (0,5-2,6)
	Globules blancs (10 ⁹ /L)	8,4 (6,3-11,3)	7,5 (5,7-9,4)
Phosphatases alcalines (IU/L)	217 (168-277)	184 (127-318)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La clairance endoscopique (critère d'évaluation principal) a été complète chez 39 (93%) des 42 patients traités par cholangioscopie et 12 (67%) des 18 patients recevant un traitement conventionnel (p=0,009, IC 95% [1,6 - 40,2]).		

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le temps moyen d'intervention est de 120,7 minutes dans le groupe cholangioscopie vs 81,2 minutes dans le groupe traitement conventionnel (p=0,0008).				
			Traitement conventionnel (N=18) N (%)	Cholangioscopie (N=42) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
	Elimination des calculs		39 (92,9)	12 (66,7)	8,0 (1,6 - 40,2)
	Nombre de procédures **	1	12 (28,6)	7 (38,9)	
		2	21 (50,0)	9 (50,0)	1,4 (0,4 - 4,6)
		≥3	9 (21,4)	2 (11,1)	2,6 (0,4 - 15,8)
	Lithotripsie mécanique		21 (50,0)	12 (66,7)	0,5 (0,2 - 1,6)
	Dilatation papillaire		6 (14,3)	8 (44,4)	0,2 (0,1 - 0,7)
	Impaction d'une pince à panier nécessitant une lithotripsie de sauvetage		4 (9,5)	4 (22,2)	0,4 (0,1 - 1,7)
Evènements indésirables		4 (9,5)	2 (11,1)	0,8 (0,1 - 5,0)	
Effets indésirables	Les événements indésirables sont comparables dans les 2 groupes de traitement (IC 95% : 0,8 [0,1 ; 5,0]).				