

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
02 juin 2020

Faisant suite à l'examen du 02/06/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 02/06/2020.

CONCLUSIONS**ZENITH ALPHA, endoprothèse aortique thoracique**

Demandeur : COOK (France)

Fabricant : COOK (France)

Modèles et références retenus en page 3.

Indications retenues :	Les pathologies de l'aorte thoracique descendante : - Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre - Ulcères pénétrants en cas de complications
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres endoprothèses aortiques thoraciques inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SR :	Absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Quatre nouvelles études cliniques spécifiques ont été fournies dans le dossier : - L'étude de Melissano et al/ avec collecte rétrospective des données monocentrique incluant 42 patients ayant un anévrisme dégénératif, d'un ulcère ou une rupture aortique traumatique de l'aorte thoracique descendante, avec un suivi à 30 jours - L'étude allemande de Torsello et al/ avec collecte prospective des données monocentrique incluant 67 patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante avec un suivi 30 jours. - L'étude allemande de Torsello et al/ avec collecte prospective des données monocentrique incluant 70 patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante avec un suivi 30 jours avec un suivi moyen de 22,3 +/- 15,9 mois - Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription incluant 163 patients avec un suivi de 3 ans pour 72 patients
Éléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - L'implantation des endoprothèses aortiques thoraciques ZENITH ALPHA doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) incluant : - La réalisation de l'implantation dans des centres ayant l'expertise des deux traitements endovasculaires et chirurgicaux, et disposant d'un plateau technique adéquat. - La mise en œuvre d'une réflexion multidisciplinaire, en particulier sur le risque de conversion chirurgicale et l'éventuel recours à une circulation extra-corporelle (CEC). - La vérification de la présence d'un collet proximal d'au moins 2 cm de longueur, permettant de poser l'endoprothèse. - La nécessité d'informer les patients des avantages et inconvénients des techniques de réparations disponibles, que sont la chirurgie ouverte et la mise en place d'une endoprothèse aortique thoracique. - La surveillance annuelle par CT-scan, ou IRM + radiographie.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de ZENITH ALPHA notamment au vu des résultats définitifs de l'étude post-inscription tel que demandé dans les avis du 09/09/2014.
Population cible :	Au total, la population cible ne peut être estimée avec précision dans les indications retenues, cependant, selon les données du PMSI, la population rejointe en 2018 était de 1 174 patients.

Avis 1

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Références : Endoprothèse aortique thoracique, ZENITH ALPHA	
Corps proximal cylindrique	ZTA-P- 24-105 / ZTA-P- 26-105 ZTA-P- 28-109 / ZTA-P- 28-155 / ZTA-P- 28-201 ZTA-P- 30-109 / ZTA-P- 30-155 / ZTA-P- 30-201 ZTA-P- 32-109 / ZTA-P- 32-155 / ZTA-P- 32-201 ZTA-P- 34-113 / ZTA-P- 34-161 / ZTA-P- 34-209 ZTA-P- 36-113 / ZTA-P- 36-161 / ZTA-P- 36-209 ZTA-P- 38-117 / ZTA-P- 38-167 / ZTA-P- 38-217 ZTA-P- 40-117 / ZTA-P- 40-167 / ZTA-P- 40-217 ZTA-P- 42-121 / ZTA-P- 42-173 / ZTA-P- 42-225 ZTA-P- 44-125 / ZTA-P- 44-179 / ZTA-P- 44-233 ZTA-P- 46-125 / ZTA-P- 46-179 / ZTA-P- 46-233
Corps proximal dégressif	ZTA-PT- 32-28-178 / ZTA-PT- 32-28-201 ZTA-PT- 34-30-161 / ZTA-PT- 34-30-209 ZTA-PT- 36-32-161 / ZTA-PT- 36-32-209 ZTA-PT- 38-34-167 / ZTA-PT- 38-34-217 ZTA-PT- 40-36-167 / ZTA-PT- 40-36-217 ZTA-PT-42-38-173 / ZTA-PT- 42-38-225 ZTA-PT-44-40-179 / ZTA-PT- 44-40-233 ZTA-PT-46-42-179 / ZTA-PT-46-42-233
Corps distal	ZTA-D-28-160 / ZTA-D-30-160 / ZTA-D-32-160 ZTA-D-34-142 / ZTA-D-34-190 ZTA-D-36-142 / ZTA-D-36-190 ZTA-D-38-147 / ZTA-D-38-197 ZTA-D-40-147 / ZTA-D-40-197 ZTA-D-42-152 / ZTA-D-42-204 ZTA-D-44-157 / ZTA-D-44-211 ZTA-D-46-157 / ZTA-D-46-211
Extension distale	ZTA-DE-24-104 / ZTA-DE-26-104 ZTA-DE-28-108 / ZTA-DE-30-108 ZTA-DE-32-108 / ZTA-DE-34-112 ZTA-DE-36-112 / ZTA-DE-38-91 ZTA-DE-40-91 / ZTA-DE-42-94 ZTA-DE-44-97 / ZTA-DE-46-97
Système modulaire, corps proximal cylindrique sur mesure.	CMD-ZTA-P-F-XXXX-XXXXXX
Système modulaire, corps proximal dégressif sur mesure	CMD-ZTA-PT-F-XXXX-XXXXXX
Système modulaire, corps distal cylindrique sur mesure	CMD-ZTA-D-F-XXXX-XXXXXX
Système modulaire, extension distale sur mesure	CMD-ZTA-DE-F-XXXX-XXXXXX

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre
- Ulcères pénétrants en cas de complications

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Les autres endoprothèses thoraciques aortiques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

ZENITH ALPHA a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2014. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 13/05/2015 (Journal officiel du 21/05/2015 : Endoprothèses aortiques pour le traitement des pathologies de l'aorte thoracique descendante (codes LPP 3121046, 3165345, 3173735, 3122637, 3112573, 3194855, 3141250, 3156501).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

- Références « standards »

Classe III, notification par le Loyd's Register Quality Assurance Limited (LRQA) (n°0088), Royaume Uni.

- Références sur mesure

Les références sur mesure de l'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA sont des dispositifs médicaux de classe III sur mesure tel que défini par la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux.

À ce titre, le marquage CE n'est pas requis pour les dispositifs médicaux sur mesure, ni sur les emballages de ces dispositifs, ni sur la notice.

03.2. DESCRIPTION

L'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA est une endoprothèse vasculaire cylindrique en 2 parties constituée de composants proximaux et distaux.

Les endoprothèses sont fabriquées dans un tissu polyester tissé, cousu à des stents en nitinol auto-expansibles à l'aide de fil de suture en polyester tressé et par un monofilament de polypropylène. Les stents en nitinol sont disposés sur toute la longueur de l'endoprothèse.

Des marqueurs radio-opaques en or sont placés à chaque extrémité des composants proximaux et distaux afin de faciliter la visualisation fluoroscopique.

- **Les composants proximaux** peuvent être de diamètre dégressif ou non (cylindrique) et peuvent être utilisés indépendamment ou en combinaison avec un composant de corps principal distal. Le composant proximal dispose d'un stent non couvert arrondi sur l'extrémité proximale et d'un stent d'étanchéité interne avec des barbes d'ancrage qui traversent le matériau de l'endoprothèse. Sur les dispositifs de 40 – 46 mm de diamètre, le stent d'étanchéité proximal (situé sur le corps proximal) reste comprimé pour assurer l'alignement avec la courbure interne de l'aorte.
- **Le composant distal** dispose d'un stent non couvert avec des barbes d'ancrage au niveau de l'extrémité distale. Le composant distal est destiné à être chevauché sur sa partie proximale.
- **Des extensions distales** sont disponibles. Tout comme le corps principal de l'endoprothèse, ces extensions sont de forme cylindrique, fabriquées avec le même tissu

¹ Arrêté du 13 mai 2015 relatif à l'inscription de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA de la société COOK France au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/05/2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000030617099&fastPos=10&fastReqId=1008342157&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 19/02/2020]

polyester tissé, les mêmes stents en nitinol auto-expansibles et le même fil de suture en polypropylène et polyester. L'endoprothèse couverte à l'extrémité proximale de l'extension proximale contient des crochets placés à 2 mm d'espacement.

Cette endoprothèse est préchargée sur un système d'introduction de 16 Fr (diamètre extérieur de 6 mm), 18 Fr (diamètre extérieur de 7,1 mm), ou 20 Fr (diamètre extérieur de 7,7 mm).

Les endoprothèses ZENITH ALPHA sont une évolution de la gamme d'endoprothèses ZENITH TX2. Les principales différences entre ZENITH ALPHA et ZENITH TX2 portent sur :

- l'ajout de nouveaux diamètres (diamètre compris entre 18 et 46 mm) et de nouvelles longueurs du corps principal (longueur comprise entre 105 et 233 mm) ;
- La modification du stent auto-expansible, en nitinol pour les endoprothèses ZENITH ALPHA ;
- L'existence d'un stent non couvert sur la partie proximale du corps proximal des endoprothèses ZENITH ALPHA ;
- La modification du système d'introduction correspond principalement à l'ajout d'une poignée rotative et à la diminution de la taille du système d'introduction (16, 18 et 20 Fr).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les endoprothèses aortiques thoraciques sont destinées à la réparation endovasculaire de l'aorte thoracique descendante.

L'implantation d'une endoprothèse aortique thoracique permet :

- d'isoler les anévrysmes et/ou les sites de rupture,
- de rétablir la circulation sanguine à travers la lumière de l'endoprothèse.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 61, 11-02-2020), l'acte associé à la pose d'une endoprothèse aortique thoracique est référencé sous le chapitre 04.03 Actes thérapeutiques sur les artères ; 04.03.01 : Aorte thoracique ; 04.03.01.02: dilatation intraluminale et pose de prothèse de l'aorte thoracique.

DGLF003	Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée
---------	--

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 09/09/2014², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres endoprothèses aortiques thoraciques, sur la base des rapports d'études non spécifiques concernant des endoprothèses précédentes dans la gamme :

- Les résultats à 5 ans de l'étude STAR-Z TX2³,
- Les résultats intermédiaires de l'étude IDE menée chez 110 patients.

²Avis de la Commission du 09/09/2014 relatif à ZENITH ALPHA, Endoprothèse aortique thoracique. HAS; 2014

³ Matsumura JS, Cambria RP, Dake MD, Moore RD, Svensson LG, Snyder S; TX2 Clinical Trial Investigators. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the ZENITH TX2 endovascular graft: 1-year results. J Vasc Surg. 2008 Feb;47(2):247-257.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur une cohorte de patients représentative de la population traitée en conditions réelles d'utilisation. L'objectif était de documenter : la mortalité à court terme (à 30 jours ou intra-hospitalière) ; l'exclusion de l'anévrisme (absence d'endofuite) ; les complications neurologiques (hémorragie, accident vasculaire cérébral, paraplégie, paraparésie) ; les complications techniques (migration, fractures) le taux de conversion chirurgicale ; les complications à long terme (au-delà de 5 ans) : les complications liées à l'endoprothèse, le taux de réintervention et la mortalité.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

- Les résultats à long terme de l'étude IDE multicentrique avec collecte prospective des données incluant 110 patients avec un suivi de 5 ans pour 63 patients (rapport d'étude).

Résultats à long terme de de l'étude pivot IDE et de l'étude extension.

L'étude IDE multicentrique (23 centres), simple bras, non randomisée, en ouvert, avec des données collectées de manière prospective avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des endoprothèses aortiques thoracique ZENITH ALPHA en conditions réelles d'utilisation, à long terme chez des patients ayant un anévrisme/ulcère de l'aorte thoracique descendante.

Les résultats sont fournis sous la forme d'un rapport d'analyse statistique intermédiaire (fin de l'étude prévue en 2021).

- Les critères d'inclusion étaient : les patients ayant un anévrisme ou un ulcère de l'aorte thoracique descendante répondant aux critères suivants
 - o Anévrisme de l'aorte thoracique descendante de diamètre ≥ 5 cm,
 - o Anévrisme de l'aorte thoracique descendante avec une augmentation $\geq 0,5$ cm par an,
 - o Ulcère athéromateux ou dégénératif de l'aorte thoracique descendante ayant une profondeur d'au moins 10 mm et un diamètre d'au moins 20 mm.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'absence d'événements indésirables majeurs (EIM)⁴ à 30 jours.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de succès du dispositif⁵ à 12 mois. L'objectif de performance d'efficacité était fixé à 80,7 % et de sécurité à 80,6 %. Ces taux étaient fondés sur les données de ZENITH TX2.

Avec un taux attendu à 5 ans de 90,6 % pour ZENITH ALPHA sur le critère de jugement principal de sécurité, avec un risque de première espèce alpha de 0,025 suivant un test unilatéral et un taux d'attrition de 10 % une puissance de 80% est atteinte, dès lors que 110 patients sont inclus.

Avec un taux de succès attendu à 1 an de 90,7 % avec un risque de première espèce alpha de 0,025 suivant un test unilatéral et un taux d'attrition de 10 % une puissance de 80% est atteinte dès lors que 110 patients sont inclus

⁴ Les EIM étaient définis par les événements indésirables suivants : mortalité toute cause, infarctus du myocarde à onde Q, événement cardiaque (arrêt, réanimation ou pompe à ballonnet), ventilation > 72 heures ou réintubation, événement pulmonaire nécessitant une trachéostomie ou un drain thoracique, insuffisance rénale nécessitant une dialyse permanente, une hémofiltration ou une transplantation rénale chez un patient présentant un taux normal de créatinine sérique avant l'intervention, résection intestinale, AVC, paralysie, amputation impliquant plus que les orteils, anévrisme ou fuite nécessitant une réintervention, thrombose veineuse profonde nécessitant une thérapie chirurgicale ou lytique, embolie pulmonaire impliquant une instabilité hémodynamique ou une chirurgie, coagulopathie nécessitant une chirurgie, ou complication de la plaie nécessitant un retour en salle opératoire.

⁵ Le taux de succès du dispositif associait le taux de succès technique (insertion réussie et déploiement de l'endoprothèse avec une perméabilité au moment du déploiement) en l'absence des événements suivants à 12 mois : endofuite de type I ou de type III nécessitant une réintervention, rupture d'anévrisme, conversion en réparation chirurgicale ouverte ou élargissement de l'anévrisme > 0,5 cm.

Entre mars 2010 et janvier 2013, [REDACTED] patients (moyenne d'âge [REDACTED] ans +/- [REDACTED] ans, [REDACTED] hommes [REDACTED]), 46 femmes) ont été inclus dans l'étude pivot de l'endoprothèse thoracique aortique ZENITH TX2 LOW PROFILE. Les caractéristiques des patients et les résultats à 1 an chez 99 patients étaient décrits dans l'avis de la CNEDIMTS du 9 septembre 2014.

La période d'inclusion a été entre avril 2013 et janvier 2015 (étude Extension). [REDACTED] nouveaux patients étaient inclus (moyenne d'âge [REDACTED] ans +/- 7,0 ans, 6 hommes et [REDACTED] femmes).

La durée totale prévue de l'étude est de 8 ans, pour un suivi de 5 ans de l'ensemble des patients inclus. Les données de suivi à 5 ans sont disponibles pour 63 patients, le suivi est toujours en cours pour les patients de l'étude Extension.

Dans l'étude pivot, 90 patients ([REDACTED]%) étaient traités pour un anévrisme, 20 ([REDACTED]%) pour un ulcère pénétrant, le diamètre moyen de l'anévrisme était de [REDACTED] +/- [REDACTED] mm, les dimensions moyennes des ulcères étaient de [REDACTED] mm de longueur et de [REDACTED] mm de profondeur.

Les résultats à un an de l'étude pivot ont déjà été présentés dans l'avis rendu en septembre 2014 sur la prothèse ZENITH ALPHA⁶. Les résultats de l'étude extension sont difficiles à interpréter du fait de la taille de l'échantillon.

Le suivi des patients est synthétisé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Suivi des patients dans l'étude IDE

Période de suivi	Compliance		Evènements survenus avant la visite suivante			
	Eligibles au suivi	Patients ayant effectué leur visite	Suivi scanner	Décès	Perdus de vue	Retrait
Avant sortie de l'hôpital	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 an	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

NE = non évalué

[REDACTED] patients étaient inclus et suivis lors de la procédure, à 1 an 99 patients avaient des données de suivi (90%), 89 patients à 2 ans ([REDACTED]%), 78 à 3 ans ([REDACTED]%), 71 à 4 ans ([REDACTED]%) et 63 patients à 5 ans ([REDACTED]%).

Tableau 2 : Suivi des patients dans l'étude Extension

Période de suivi	Compliance		Evènements survenus avant la visite suivante			
	Eligibles au suivi	Patients ayant effectué leur visite	Suivi scanner	Décès	Perdus de vue	Retrait
Avant sortie de l'hôpital	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 an	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3 ans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁶ Avis de la Commission du 09/09/2014 relatif à ZENITH ALPHA, Endoprothèse aortique thoracique. HAS; 2014 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4586_ZENITH%20ALPHA%20THORACIQUE_09_septembre_2014_\(4586\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4586_ZENITH%20ALPHA%20THORACIQUE_09_septembre_2014_(4586)_avis.pdf)

Compliance				Evènements survenus avant la visite suivante			
4 ans							
5 ans							

- Résultats des critères de jugements principaux :

- Critère de jugement principal de sécurité

A 30 jours le nombre de patients n'ayant pas d'évènements indésirables majeurs était de [REDACTED] significativement inférieur à l'objectif de performance.

Tableau 3 : Résultat sur le critère de jugement principal de sécurité (étude IDE)

Objectif de performance	Absence d'évènements indésirables à 12 mois	P	IC à 95 %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Critère de jugement principal d'efficacité

Le taux de succès à 12 mois était de [REDACTED] % ([REDACTED]). Les résultats sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultat sur le critère de jugement principal de sécurité (étude IDE)

Objectif de performance	Absence d'évènements indésirables à 12 mois	P	IC à 95 %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Tolérance

- Evènements indésirables

Le nombre et la nature des évènements indésirables est rapportée dans le tableau 5.

Tableau 5: Survenue d'EI dans l'étude IDE étude extension

EIM:	N total cumulé	0-30j	30j-365j	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	> 5 ans	Extension
Voie d'abord/geste chirurgical	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rénal /urologique	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vasculaire	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cérébrovasculaire/neurologique	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cardiovasculaire	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gastrointestinaux	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pulmonaires	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Autres	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Réinterventions :

[REDACTED] réinterventions chez 19 patients étaient rapportée au cours de l'étude IDE, dont 9 étaient associées à une croissance de l'anévrisme. Les causes les plus retrouvées étaient [REDACTED] (3 réinterventions) et une [REDACTED] (réinterventions). [REDACTED] réinterventions étaient rapportées au cours de l'étude de suivi.

- Mortalité :

Le nombre de décès toute cause et lié à l'anévrisme sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6: Mortalité étude IDE et extension

Période	N total cumulé	0-30j	30j-365j	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	> 5 ans	Extension
Mortalité toutes causes confondues	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mortalité liée à l'anévrisme	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Rupture, conversion, migration

Au sein de l'étude pivot une rupture d'anévrisme a été rapportée chez 2 patients.

Au cours de l'étude pivot, une migration de l'endoprothèse thoracique aortique ZENITH ALPHA a été observée chez [REDACTED] patients. Aucune rupture n'était rapportée dans l'analyse intermédiaire de l'étude extension.

Une conversion en chirurgie ouverte a été observée chez [REDACTED] La raison était la présence d'une fistule aorto-oesophagienne.

Aucune migration n'était rapportée.

▸ Endofuites

Des endofuites ont été rapportées chez 15 patients.

Aucune endofuite de type I distale n'était observée. Une endofuite de type I proximale était rapportée chez 13 patients. Une endofuite de type III a été observée chez 2 patients.

Les endofuites observées au moment des différentes visites de suivi sont détaillées dans le tableau 7

Tableau 7: Endofuites étude IDE

Visite	0 jours	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois
Endofuites, tout type (nouvelle)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Endofuites, tout type (nouvelle + persistante)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Multiplés	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type I proximale	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type I distale	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Type IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inconnu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Une endofuite était rapportée chez six patients [REDACTED]. Pour [REDACTED] patients, il s'agissait d'une endofuite de type I (proximale [REDACTED]; et distale, [REDACTED]).

Parmi les trois patients présentant une endofuite proximale de type I [REDACTED] patients ont également présenté une endofuite de type III au cours de l'étude.

▸ Perméabilité du dispositif

Aucune occlusion du dispositif n'a été rapportée au cours de l'étude.

La présence d'un thrombus dans l'endoprothèse a été confirmé chez 3 patients pour lesquels l'endoprothèse avait été surdimensionnée de manière excessive.

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude de suivi, aucune occlusion du dispositif n'a été rapportée.

La présence d'un thrombus dans l'endoprothèse a été confirmé chez [REDACTED] patient. Il s'agissait d'un thrombus préexistant au niveau du collet aortique.

▸ Intégrité du dispositif

Au cours de l'étude [REDACTED] patients avaient une fracture de stent sans conséquence clinique pour ces patients. Aucun évènement n'était rapporté dans l'étude de suivi.

- Efficacité

▸ Evolution de la taille de l'anévrisme

Au cours de l'étude, 20 patients avaient une augmentation du diamètre anévrisimal à une ou plusieurs visites de suivi.

Les évolutions observées sont détaillées pour chaque visite de suivi, dans le tableau 8.

Tableau 8 : Evolution de la taille de l'anévrisme / profondeur de l'ulcère

Visite (n)	6 mois	12 mois	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Augmentation (> 5 mm)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Diminution (> 5 mm)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pas de changement ($\leq 5\text{mm}$)

Note : les patients étaient éligibles pour évaluer l'évolution de la taille dans les conditions suivantes :

- présence d'examen permettant d'évaluer le diamètre de l'anévrisme / la profondeur de l'ulcère, pour chacune des visites de suivi.
- disponibilité d'un examen de référence auquel comparer.

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude de suivi, une augmentation de l'anévrisme, à une ou plusieurs visites de suivi, était observée chez [REDACTED] patients [REDACTED].

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Quatre nouvelles études cliniques ont été fournies dans le dossier :

- L'étude de Melissano⁷ et al avec collecte rétrospective des données monocentrique incluant 42 patients ayant un anévrisme dégénératif, un ulcère ou une rupture traumatique de l'aorte thoracique descendante, avec un suivi à 30 jours
- L'étude allemande de Torsello et al⁸ avec collecte prospective des données monocentrique incluant 67 patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante avec un suivi 30 jours.
- L'étude allemande de Torsello⁹ et al avec collecte prospective des données monocentrique incluant 70 patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante avec un suivi moyen de $22,3 \pm 15,9$ mois
- Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription incluant [REDACTED] patients avec un suivi de 3 ans pour [REDACTED] patients (rapport d'étude),

- 1) **L'étude italienne de Melissano et al** monocentrique, observationnelle, avec collecte rétrospective des données dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA pour le traitement par voie endovasculaire (TEVAR) des pathologies de l'aorte thoracique descendantes suivantes : anévrismes, ulcères aortiques et rupture aortique traumatique. Etaient inclus tous les patients traités par l'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA, parmi les patients ayant eu un traitement endovasculaire dans ce centre investigateur, sur la période étudiée. Les critères de jugement étaient le taux de succès clinique¹⁰, les taux d'endofuites, la mortalité à 30 jours. La méthode de calcul de la taille de l'échantillon n'était pas décrite dans l'étude. De novembre 2013 à octobre 2014, 42 patients étaient inclus (31 hommes, 11 femmes, 51 endoprothèses posées, âge moyen 71 (54 – 83) ans). A 30 jours de suivi, le taux de succès clinique était de 100%, confirmé par imagerie (scan CT) à 6 mois.
- 2) **L'étude de Torsello et al, 2017**, avec collecte prospective des données, monocentrique non comparative dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'endoprothèse thoracique ZENITH ALPHA après implantation de la prothèse dans le cadre du traitement d'un anévrisme de l'aorte thoracique descendante ou d'un ulcère aortique pénétrant. Le critère de jugement était la persistance du succès

⁷ Germano Melissano , Yamume Tshomba , Enrico Rinaldi , Roberto Chiesa Initial Clinical Experience With a New Low-Profile Thoracic Endograft J Vasc Surg. 2015 Aug;62(2):336-42.

⁸ Torsello GF, Austermann M, Van Aken HK, Torsello GB, Panuccio G. Initial clinical experience with the zenith alpha stent-graft. J Endovasc Ther 2015;22(2):153-9.

⁹ Giovanni F Torsello , Mirjam Inchingolo , Martin Austermann , Giovanni B Torsello , Giuseppe Panuccio , Theodosios Bisdas. Durability of a Low-Profile Stent Graft for Thoracic Endovascular Aneurysm Repair J Vasc Surg . 2017 Dec;66(6):1638-1643.

¹⁰ Le succès clinique était défini par le déploiement réussi de l'endoprothèse au niveau de l'emplacement prévu, en l'absence de réintervention secondaire non planifiée (chirurgicale ou endovasculaire), liée à la lésion ciblée ou à une nouvelle modification pathologique induite par la procédure. Le succès clinique était validé en l'absence de décès attribuable au traitement par l'endoprothèse étudiée ou à la pathologie traitée, d'endofuites de type I, III, d'infection, de thrombose aortique, d'expansion de l'anévrisme (diamètre $\geq 5\text{mm}$, volume $\geq 10\%$ ou 2 fois plus important que la variabilité inter évaluateur), de rupture, de conversion à la chirurgie, d'échec dans l'arrêt du processus pathologique à traité ou apparition d'un nouvel état pathologique aortique thoracique causé par la procédure.

clinique¹¹. Les patients étaient inclus si un suivi d'une durée supérieure ou égale à un an était disponible. Entre aout 2010 et décembre 2016, 276 patients étaient traités pour un anévrisme ou un ulcère pénétrant de l'aorte thoracique ou thoracoabdominale. Deux-cent dix-neuf patients étaient traités par voie endovasculaire, ZENITH ALPHA était implanté chez 149 patients. Entre aout 2010 et octobre 2015, 70 patients consécutifs ayant des données de suivi d'une durée supérieure ou égale à un an étaient inclus 36 hommes (51,4%) et 34 femmes. L'âge moyen des patients inclus était de 70,6 ans $\pm$ 9,4.

La durée de suivi moyenne était de 22,3 $\pm$ 15,9 mois, la persistance du succès clinique était de 87,1% (n = 61/70). Parmi les 9 patients comptant dans les échecs cliniques, 6 ont été implanté en dehors des instructions d'utilisations formulées pour l'endoprothèse ZENITH ALPHA.¹² Les résultats de cette étude sont détaillés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats des études Torsello 2017 et Mélissano 2015

	Torsello 2017 ZENITH ALPHA (n = 70)	Melissano 2015 ZENITH ALPHA (n = 42)
Succès technique* (suivi 22,3$\pm$15,9 mois)	87,1% (61)	(Suivi 6 mois) 74,0 % (31)
Endofuites de type IA	4,3% (3)	0
Endofuites de type IB	2,9% (2)	0
Endofuite de type II	0	2,4% (1)
Endofuites de type III	0	0
Conversion	0	0
Thrombose	0	2,4% (1)
Rupture	0	0
Augmentation du diamètre anévrisimal	1,4 % (1)	2,4% (1)
Réintervention	1,4 % (1)	0
Mortalité liée à l'anévrisme et à la procédure	7,1 % (5)	0
Complications au niveau de l'accès vasculaire	4,3% (3)	0
Mortalité à 30 jours	7,1% (5)	0
Mortalité à 79 mois (toutes causes confondues)	17,1% (12)	0
Ischémie médullaire transitoire et persistante	1,4% (1)	0
Accident vasculaire cérébral	0	2,4% (1) **

*Plusieurs complications étaient possibles chez un patient **Après 30 jours, une amélioration neurologique significative a été observée chez ce patient, avec un rétablissement presque complet des mouvements des membres inférieurs et un rétablissement partiel des mouvements des membres supérieurs.

- 3) **L'étude de Torsello et al, 2015**, observationnelle, avec collecte prospective des données, monocentrique, avait pour objectif de comparer la sécurité et l'efficacité à court terme de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA à celles de l'endoprothèse ZENITH TX2 dans le traitement des anévrismes de l'aorte thoracique descendante. Les critères de jugement étaient le taux de succès clinique¹³, la mortalité toute cause, les taux de réinterventions, de complications au niveau de l'accès vasculaire, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de complications médullaires transitoires ou persistantes, d'événements cardiovasculaires majeurs, d'insuffisance rénale, la nécessité de recourir à une hémodialyse. Entre aout 2010 et mai 2014, une endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA (n=33 patients, 21 hommes et 12 femmes d'âge moyen 73,2 ans $\pm$ 9,0, ou ZENITH TX2 (n = 34 (25 hommes et 9 femmes, d'âge moyen 70,3 ans $\pm$ 8,5), était

¹¹ Le succès clinique était défini comme le déploiement réussi de l'endoprothèse en l'absence de décès, de conversion chirurgicale et d'endofuite de type I ou III en l'absence d'intervention secondaire ou de procédures endovasculaires secondaires en lien avec la lésion initialement traitée d'infection, de thrombose, de rupture du segment traité de l'aorte, et d'augmentation du diamètre anévrisimal (diamètre supérieur ou égal à 5 mm, volume supérieur ou égal à 10% ou supérieur à deux fois la variabilité inter-évaluateur).

¹² Soit ayant un site de fixation proximal $\leq$ 20 mm (n=3) ou un rayon de courbure aortique interne étroit (n=4).

¹³ Le taux de succès technique était défini par le déploiement réussi de l'endoprothèse en l'absence de décès péri-opératoire, de conversion chirurgicale et d'endofuite de type I ou III

implantée chez 67 patients consécutifs ayant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante (n = 64) ou un ulcère pénétrant (n = 3).

Les caractéristiques des deux groupes étaient comparables, seules les prévalences de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) différaient entre les 2 groupes. Les résultats sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Critères de jugement de l'étude Torsello 2015

	ZENITH ALPHA (n = 33)	ZENITH TX2 (n = 34)
Succès technique	94% (31)*	91% (31)**
Mortalité à 30 jours	9% (3)	0 (0)
Interventions secondaires	6% (2)	18% (6)
Complications au niveau de l'accès vasculaire	3% (1)	12% (4)
AVC	0 (0)	3% (1)
Complications médullaires transitoires et persistantes	0 (0)	9% (3)
Evènements cardiovasculaires majeurs	6% (2)	0
Insuffisance rénale	0 (0)	3% (1)
Endofuite à 30 jours	0	NR

*2 endofuites de type Ia étaient traitées avec succès par embolisation avec des micro-spires et endoanchors

**3 endofuites de type Ia traitées avec succès avec une extension aortique

Les limites de ces études sont les suivantes :

- l'étude est monocentrique avec un recueil rétrospectif des données (étude MéliSSano),
- le critère principal nécessaire à la formulation de l'hypothèse de l'étude n'est pas défini *a priori*, et ainsi le nombre de patients nécessaire n'était pas précisé. (étude MéliSSano).
- La durée de suivi est courte pour 2 études (30 jours pour les études MéliSSano et Torsello 2015)
- les résultats n'individualisent pas les différentes indications,
- la multiplicité des critères de jugement.

4) Rapport intermédiaire de l'étude post inscription :

L'étude post inscription de l'endoprothèse ZENITH ALPHA est fournie à la suite de la demande de la commission : il s'agit d'une étude multicentrique (15 centres français), avec collecte prospective des données menée en France. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme des endoprothèses aortiques thoraciques de la gamme ZENITH (ZENITH TX2 PROFORM, ZENITH TX 2 sur mesure, ZENITH ALPHA) dans le traitement des pathologies de l'aorte thoracique descendante dans une cohorte représentative de la population en pratique courante.

Tous les patients nécessitant un traitement endovasculaire d'une lésion de l'aorte descendante étaient inclus de manière consécutive.

Le critère de jugement principal était la mortalité à 5 ans toutes causes confondues, définie par la totalité des décès survenus, du début de l'intervention, à la fin du suivi à 5 ans.

La taille de l'échantillon a été calculée par la méthode Clopper-Pearson, avec un taux estimé de mortalité toutes causes à 32%. Dans l'étude de Makaroun¹⁴ et al., le taux de survie à 5 ans des patients ayant reçu un traitement par une endoprothèse thoracique était de 68%, avec un taux de mortalité toutes causes de 32% (45/140). Cette méthode de calcul a permis de déterminer qu'un échantillon de 128 patients (pour lesquels le statut vital à 5 ans est connu) sera suffisant pour s'assurer que la mortalité réelle dans la population étudiée ne différera pas de plus d'environ 8,4% du taux observé dans l'étude de Makaroun et al.¹⁵ (32%), avec un intervalle de confiance à 95%. En supposant un taux d'attrition à 5 ans de 20 % le nombre de patient à inclure est de 160 patients.

¹⁴ Makaroun ms, Dillavou ed, Wheatley gh, Cambria rp; Gore Tag investigators. Five-year results of endovascular treatment with the gore tag device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms.j vasc surg. 2008 may;47(5):912-8. doi: 10.1016/j.jvs.2007.12.006. epub 2008 mar 19

¹⁵ Makaroun ms, Dillavou ed, Wheatley gh, Cambria rp; Gore Tag investigators. Five-year results of endovascular treatment with the gore tag device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms.j vasc surg. 2008 may;47(5):912-8. doi: 10.1016/j.jvs.2007.12.006. epub 2008 mar 19

Au total, 160 patients consécutifs ont été inclus dans un maximum de 20 sites sélectionnés, dans l'objectif d'assurer la représentativité de l'utilisation de l'endoprothèse thoracique (TAA) ZENITH en termes de secteur d'activité (public/privé), de volume d'activité (petit <5, moyen 5-10 et haut >10 cas par an) et de localisation (Paris vs Province). La sélection des sites était basée sur les volumes de ventes des endoprothèses TAA ZENITH.

Entre mars 2015 et septembre 2017, [REDACTED] patients (âge moyen [REDACTED] ans, 121 hommes/42 femmes) étaient inclus et les inclusions étaient terminées. Les résultats intermédiaires présentés sont issus du gel des données effectué en juin 2019, les inclusions avaient commencé en mars 2015. La fin de recueil des données est prévue en 2022.

[REDACTED] patients étaient inclus dans des centres avec une activité élevée, [REDACTED] patients avec une activité moyenne et 8 patients [REDACTED] avec une activité faible. Toutes les implantations étaient réalisées dans des établissements publics.

[REDACTED] endoprothèses aortiques thoraciques étaient implantées¹⁶. [REDACTED] patients avaient une endoprothèse ZENITH ALPHA ([REDACTED] endoprothèses ZENITH ALPHA (ZTA-P)) comme composant proximal, 23 patients avaient une endoprothèse ZENITH TX2 ([REDACTED] endoprothèses) comme composant proximal, 13 patients avaient une endoprothèse sur mesure (17 endoprothèses sur mesure). Une extension distale ZENITH TX2 était utilisée comme composant proximal chez 2 patients (3 extensions proximales et 2 extensions distales).

Le suivi des patients disponibles au moment de l'analyse est décrit dans le tableau 11.

Tableau 11 : Patients disponibles pour le suivi

Tableau 11 : Patients disponibles pour le suivi							
Visite	Patients éligibles pour le suivi	Pourcentage de données disponibles	Critères remplis avant le suivi suivant				Non éligibles pour la visite suivante
		Visite Clinique	Conversion à la chirurgie	Décès	Retrait	Perdu de vue	
Pré-procédure							
Procédure							
Post-procédure							
12 mois							
2 ans							
3 ans							
4 ans							

Les indications d'implantation de l'endoprothèse étaient les suivantes :

- Un anévrisme de l'aorte thoracique [REDACTED] ;
- Une dissection de l'aorte thoracique de type B, dont [REDACTED] de chronique : [REDACTED]
- Un ulcère pénétrant [REDACTED]
- Un traumatisme induisant une rupture de l'isthme (dont un avec polytraumatisme et rupture de l'isthme) [REDACTED]
- Autres causes [REDACTED]
- Mortalité toute cause [REDACTED]

[REDACTED] étaient rapportés. Les causes de décès sont décrites dans le tableau 12.

Tableau 12 : Causes des décès de l'étude de suivi post-inscription

¹⁶ Une combinaison de composants de gammes différentes pouvait être inclus (ZENITH ALPHA et ZENITH TX2) Le composant proximal était considéré comme le dispositif principal

Patient	Cause du décès	Nombre jours après le traitement endovasculaire
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

- Conversion à la chirurgie
étaient rapportés. étaient considérées comme liées à la procédure.
- Rupture
2 cas de rupture d'anévrismes étaient rapportés, patients étaient décédés.
- Endofuites
Une endofuite était rapportée chez 63 patients, 19 patients étaient traités pour leur endofuite (tableau 13).

Tableau 13 : Nombre et nature des endofuites (étude post-inscription)

	Procédure	Post-procédure	1 an	2 ans	3 ans
Total endofuites					
type IA					
type IB					
type II					
type III					
type IV					
Type indéterminé					

un même patient peut avoir déclaré la même endofuite à plusieurs reprises²⁵.

- Évolution de l'anévrisme
L'évolution de la taille de l'anévrisme est décrite dans le tableau 14. Les résultats à 2 ans ne sont pas décrits les données n'étant disponibles que chez patients.

Tableau 14 : Évolution de la taille de l'anévrisme (étude post-inscription)

Durée de suivi % de patients (nombre/ nombre total avec données disponibles)	1 an	2 ans	3 ans
Diminution			
Augmentation			
Pas de changement (variation <5mm)			

*L'évolution est définie comme suit :

- Diminution : diminution de la taille de l'anévrisme de >5 mm à partir de la mesure postopératoire.
- Augmentation : augmentation de la taille de l'anévrisme de >5 mm à partir de la mesure postopératoire.
- Aucun changement : augmentation ou diminution de la taille de l'anévrisme/dissection/ulcère inférieure ou égale à 5 mm par rapport à la mesure postopératoire.

- Exclusion de l'anévrisme, dissection, ulcères pénétrants

Parmi les 81 patients ayant un anévrisme de l'aorte thoracique, seuls 10 patients disposaient de la mesure de la taille de l'anévrisme à 1 an, 40 à 2 ans, 12 à 3 ans nécessaire pour juger ce critère. Compte tenu du faible nombre de suivi ce critère n'a pas été décrit.

De même, les résultats relatifs à l'exclusion des ulcères pénétrants, des dissections n'ont pas été décrits compte tenu du nombre très faible de données disponibles.

Réinterventions

66 patients (66 réinterventions) nécessitaient une réintervention.

Parmi ces 66 réinterventions, 25 étaient prévues dans le cadre d'une procédure en différentes étapes préétablies chez 22 patients.

Finalement, 41 réinterventions étaient liées à des complications. Les causes de ces réinterventions sont rapportées dans le tableau 15.

Tableau 15. Motif de réintervention - Etude post-inscription ZENITH ALPHA.

MOTIF DE REINTERVENTION	Pourcentage de patient (nombre/nombre total)	Nombre d'évènements
Endofuite de type I		
Endofuite de type III		
Expansion de l'anévrisme ¹		
Ouverture d'une dissection		
Croissance de l'anévrisme / Ev d'une dissection / Ouverture d'une dissection		
Agrandissement d'une dissection / Autres		
Endofuite de type I / Croissance de l'anévrisme		
Endofuite de type I / Autre		
Endofuite de type I / Endofuite de type III ²		
Reperfusion par l'artère sous- clavière gauche		
Autre problème avec le dispositif		
Autres ³		
0-30 jours		
31-180 jours		
181-365 jours		
> 365 jours		

Évènements indésirables

- 113 évènements indésirables ont été rapportés chez 113 patients :
- 24 évènements « neurologiques » chez 24 patients, dont 4 paralysies, 1 AVC, 3 paraplégies.
 - 18 évènements « cardiologiques » chez 18 patients.
 - 10 évènements « rénal-urologiques » chez 10 patients.
 - 19 évènements « pulmonaires » chez 19 patients ;
 - 15 évènements au « site d'accès/incision » chez 15 patients.

- événements « gastro-intestinaux » chez 9 patients ;
- événements « vasculaires » chez 60 patients ;
- événements classifiés « divers » chez 46 patients.

45 événements étaient considérés comme liés au dispositif chez 1 patient et 45 événements étaient considérés comme associés à la procédure chez 44 patients.

Les résultats de cette étude post-inscription sont intermédiaires, parmi les 163 patients inclus 137 patients avaient effectué leur visite à 1 an, 109 à 2 ans et 55 à 3 ans.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables issus des essais cliniques sont décrits dans le paragraphe « données spécifiques ».

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 18 événements entre 01/01/2015 au 16/09/2019 en France et 65 dans le monde entier sur la même période.

En France, 10 endofuites ont été enregistrées sur cette période, 1 occlusion de l'endoprothèse, 1 défaut de déploiement, 2 réactions physiologiques indésirables, 1 impossibilité de déploiement, 1 infection et 1 lésions des tissus.

Par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études spécifiques et les résultats à long terme de l'étude IDE relatifs à l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA ont été fournis. Les patients inclus dans les études avaient un anévrisme ou un ulcère de l'aorte thoracique descendante. Le rapport intermédiaire des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission a été fourni. Cette étude incluait 163 patients avec un suivi moyen de 180 jours, 10 patients à 30 jours, 10 patients à 1 an, 83 patients à 2 ans 32 à 3 ans et 2 à 4 ans. Ces études ne remettent pas en cause les données de sécurité et d'efficacité de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Au vu du suivi demandé, les résultats définitifs de l'étude post-inscription restent par conséquent manquants.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements conventionnels sont le traitement médical d'une part et le traitement chirurgical d'autre part. Le premier repose essentiellement sur le contrôle de l'hypertension artérielle. Le traitement chirurgical nécessite une intervention lourde avec mise en place d'une circulation extracorporelle. Seuls les patients ayant un risque opératoire acceptable peuvent en bénéficier. La stratégie thérapeutique varie suivant la pathologie concernée et la présentation clinique.

Anévrismes de l'aorte thoracique :

Le traitement de référence est la chirurgie ouverte de mise à plat-greffe avec implantation d'une prothèse sous une circulation extra-corporelle.

Les rapports de morbidité et de mortalité chirurgicale distinguent le traitement électif de celui qui se fait dans l'urgence, avec une attention particulière sur le risque d'ischémie médullaire, aboutissant à la paraparésie ou à la paraplégie. Les taux de mortalité opératoire des

anévrismes de l'aorte descendante en chirurgie élective varient entre 6 % et 15 %, et sont considérablement plus élevés en chirurgie d'urgence. Le risque de paraparésie ou de paraplégie est estimé entre 3 % et 15 %¹⁷.

Les complications majeures sont les suivantes (environ 5 % chacune) :

- Hémorragie avec nécessité de reprise chirurgicale,
- Insuffisance respiratoire avec assistance respiratoire prolongée,
- Insuffisance rénale aiguë,
- Infections,
- Atteintes neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral et coma)
- Atteintes neurologiques périphériques (déficits sensori-moteurs, paraparésie, paraplégie).

Les contre-indications à la chirurgie sont les patients âgés de plus de 80 ans, l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance rénale, les coronaropathies et les maladies généralisées (néoplasie etc.)¹⁸.

Dans les cas des ulcères et des ruptures de l'isthme, la chirurgie est également le traitement de référence.

Le traitement endovasculaire des pathologies de l'aorte thoracique descendante est une alternative au traitement chirurgical.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que les données fournies confirment l'intérêt de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA, dans le traitement des pathologies de l'aorte thoracique descendante suivantes :

- ***Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre ;***
- ***Ulcères pénétrants en cas de complications.***

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les anévrismes de l'aorte thoracique descendante sont une des principales pathologies qui peuvent affecter l'aorte thoracique. Ce processus dégénératif a des étiologies multiples dont l'issue sans traitement est très souvent fatale.

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

Les ulcères sont des lésions athéromateuses rares dont le risque est l'évolution vers la rupture, la dissection ou l'anévrisme.

Les pathologies de l'aorte thoracique descendante sont à l'origine d'un handicap, d'une dégradation marquée de la qualité de vie et engagent le pronostic vital.

¹⁷ « Evaluation des endoprothèses dans le traitement des anévrismes et des dissections de l'aorte thoracique » HAS 2014 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/endoprotheses_rapport.pdf]

¹⁸ Farber MA, Giglia JS, Starnes BW, Stevens SL, Holleman J, Chaer R, Matsumura JS; TAG 08-02 clinical trial investigators. Evaluation of the redesigned conformable GORE TAG thoracic endoprosthesis for traumatic aortic transection. J Vasc Surg. 2013 Sep;58(3):651-8.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence annuelle des anévrismes de l'aorte thoracique est estimée à 6 cas pour 100 000 personnes et un risque de rupture allant de 50 % à 75 %. L'anévrisme concerne l'aorte descendante dans environ 38 % des cas et environ 25 % sont associés à un anévrisme de l'aorte abdominale¹⁹.

04.2.3. IMPACT

Chez les patients ayant une contre-indication à la chirurgie, les endoprothèses aortiques thoraciques représentent la seule alternative. L'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA, répond à un besoin déjà couvert. Quatre gammes d'endoprothèses aortique thoracique sont inscrites sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur les pathologies de l'aorte thoracique descendante qui sont des pathologies graves

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre,
- Ulcères pénétrants en cas de complications

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA doit être réalisée conformément aux recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) incluant :

- La réalisation de l'implantation dans des centres ayant l'expertise des deux traitements endovasculaires et chirurgicaux, et disposant d'un plateau technique adéquat.
- La mise en œuvre d'une réflexion multidisciplinaire, en particulier sur le risque de conversion chirurgicale et l'éventuel recours à une circulation extra-corporelle (CEC).
- La vérification de la présence d'un collet proximal d'au moins 2 cm de longueur, permettant de poser l'endoprothèse.
- La nécessité d'informer les patients des avantages et inconvénients des techniques de réparations disponibles, que sont la chirurgie ouverte et la mise en place d'une endoprothèse aortique thoracique.
- La surveillance annuelle par CT-scan, ou IRM + radiographie.

¹⁹ National Institute of Clinical Excellence. A systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety relating for the use of endovascular stent-graft placement in the treatment of thoracic aortic disease. NICE ; 2005

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les compareurs retenus sont les autres endoprothèses aortiques thoraciques inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Aucune étude comparative ne permet de comparer les différentes endoprothèses aortiques thoraciques à l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA par rapport aux autres endoprothèses aortiques thoraciques inscrites sur la LPPR.

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

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de l'endoprothèse aortique thoracique ZENITH ALPHA notamment au vu des résultats définitifs de l'étude post-inscription.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients ayant les pathologies de l'aorte descendante suivantes :

- Anévrismes de plus de 6 cm de diamètre ;
- Ulcères pénétrants en cas de complications.

L'ensemble des bases publique et privé du PMSI indique pour les patients hospitalisés en 2018 ayant pour diagnostic principal un anévrisme de l'aorte thoracique ou thoraco-abdominal :

- 3 440 anévrismes aortiques thoraciques sans mention de rupture
- 337 anévrismes aortiques thoraciques rompus
- 481 anévrismes aortiques thoraco-abdominaux sans mention de rupture
- 129 anévrismes aortiques thoraco-abdominaux rompus soit un total de 4387 diagnostics retrouvés.

Au vu des données épidémiologiques citées précédemment indiquant que 25% des anévrismes de l'aorte thoracique concernaient l'aorte thoracique descendante, on peut estimer à environ 1 100 le nombre de patients hospitalisés par an en France avec le diagnostic principal d'anévrismes de l'aorte thoracique descendante, (soit un quart du total des diagnostics principaux retrouvés). Cependant le pourcentage exact de ces patients pouvant relever d'un traitement endovasculaire n'est pas connu.

Au total, la population cible ne peut être estimée avec précision dans les indications retenues. Le nombre de patients traités par voie endovasculaire et ayant une pathologie de l'aorte descendante autre que l'anévrisme étant faible et difficile à estimer il n'est pas pris en compte dans le calcul de la population cible.

Une analyse des données du PMSI (extraites du site ScanSanté de l'ATIH) par acte classant a été effectuée et l'évolution du nombre de séjours pour pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée (acte DGLF003/0) depuis 2013 est décrite dans le tableau 16.

Tableau 2 : Nombre de séjours pour pose d'une d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée entre 2013 et 2018

Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Acte DGLF003	861	889	1036	1040	1109	1174

Au total, la population cible ne peut être estimée avec précision dans les indications retenues, cependant, selon les données du PMSI, la population rejointe en 2018 était de 1 174 patients.