

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 février 2020

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

CONCLUSIONS

**THORAFLEX HYBRID PLEXUS, prothèse vasculaire hybride
THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO, prothèse vasculaire hybride**

Demandeur : VASCUTEK France (France)

Fabricant : VASCUTEK Ltd (Royaume-Uni)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 3, 4 et 5)

Indications retenues :	- Traitement des pathologies complexes de l'aorte ascendante, la crosse aortique et de l'aorte descendante. • Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) s'étendant longuement à l'intérieur de l'aorte descendante • Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) en coexistence avec un syndrome de Marfan • Anévrisme de l'aorte s'étendant longuement dans l'aorte descendante, ou s'étendant de la crosse de l'aorte à l'intérieur de l'aorte descendante (également anévrisme mycotique) • Dissection de l'aorte complexe (type B Stanford) ou • Dissection chronique longuement étendue dans l'aorte
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	La prothèse vasculaire hybride E-VITA OPEN PLUS
Amélioration du SR :	ASR V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Les nouvelles données spécifiques disponibles se composent : - Le rapport intermédiaire de l'étude post-inscription EPI-FLEX demandée par la CNEDiMTS (rapport d'étude) ayant une pathologie complexe de la crosse aortique et de l'aorte descendante - L'étude de cohorte de Shrestha et al/ incluant 251 patients ayant une pathologie complexe de la crosse aortique et de l'aorte descendante

	- L'étude de Chu et al/ incluant 40 patients ayant un anévrisme de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoracique descendante, - L'étude Mariscalco et al/ incluant 66 patients ayant une dissection aigue de type A. - La matériovigilance
Éléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant La chirurgie cardiaque fait partie des activités de soins soumises à autorisation (article R. 6122-25 du Code de la santé publique [CSP]), et qui relèvent d'un schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS) (article D. 6121-11 du CSP). Les décrets du 24 janvier 2006 (décrets n° 2006-77 et 2006-78) précisent les conditions d'autorisation des activités de soins de chirurgie cardiaque (conditions d'implantation et conditions techniques de fonctionnement). En plus de tous les moyens requis pour la pratique de la chirurgie cardiaque la pose d'une prothèse hybride nécessite : - d'informer les patients des avantages et les inconvénients des deux techniques et des incertitudes à long terme, et l'évolutivité possible de la prothèse hybride. Pour permettre un choix éclairé impliquant le patient, une notice d'information au patient doit être mise à leur disposition. - L'environnement opératoire : la pose d'une prothèse hybride doit être envisagée par une équipe médicale pluridisciplinaire regroupant des activités chirurgicale, radiologique, cardiologique au sein d'équipe ayant l'habitude de gestes combinés qu'ils soient interventionnels notamment des pathologies de l'aorte thoraco-abdominale ou de chirurgie classique. Ce centre doit avoir une pratique régulière de la chirurgie cardiovasculaire, des thérapeutiques cardiovasculaires et des explorations radiologiques à visée cardiovasculaire. - La salle où se déroule la pose doit répondre à des critères de qualité chirurgicale permettant une intervention majeure. Le bloc opératoire doit être équipé d'amplificateur de brillance ou d'arceau de radiographie afin de contrôler le positionnement de l'endoprothèse. Au besoin, un guide doit être mis en place avant l'intervention dans le vrai-chenal afin d'assurer le bon placement de l'endoprothèse dans celui-ci. - L'assistance d'un médecin tuteur est recommandée pour la mensuration et la pose des premiers implants. La surveillance clinique et radiologique du patient est obligatoire à long terme. En son absence le traitement ne peut pas être considéré comme complet. Cette surveillance est sous la responsabilité de l'implanteur selon un calendrier précis dont le patient aura été informé. Les examens radiologiques se dérouleront conformément aux recommandations du « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale »
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune nouvelle étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, les résultats définitifs de l'étude post-inscription devront être fournis au cours de la prochaine la demande de renouvellement d'inscription.
Population cible :	Au vu de l'avis des experts, la Commission estime la population cible entre 100 et 200 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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

La codification des différentes références de **THORAFLEX HYBRID PLEXUS** est la suivante :

THPXXYYxLLL B

THP	THORAFLEX HYBRID PLEXUS
XX	Diamètre interne de la prothèse proximale
YY	Diamètre externe de l'endoprothèse
LLL	Longueur de l'endoprothèse
B	Génération 2

THORAFLEX HYBRID PLEXUS	Diamètre* Prothèse polyester (mm)	Diamètre** Endoprothèse (mm)	Longueur endoprothèse (mm)	Diamètre branches (mm) #	Longueur branches	Longueur prothèse
THORAFLEX HYBRID PLEXUS 4 branches et endoprothèse 100 mm et 150 mm (1ere génération)						
THP2628x100	26	28	100	10,8,8,10	15	24
THP2830x100	28	30	100	10,8,8,10	15	24
THP3032x100	30	32	100	10,8,8,10	15	24
THP3034x100	30	34	100	10,8,8,10	15	24
THP3036x100	30	36	100	10,8,8,10	15	24
THP3238x100	32	38	100	10,8,8,10	15	24
THP3240x100	32	40	100	10,8,8,10	15	24
THP2628x150	26	28	150	10,8,8,10	15	24
THP2830x150	28	30	150	10,8,8,10	15	24
THP3032x150	30	32	150	10,8,8,10	15	24
THP3034x150	30	34	150	10,8,8,10	15	24
THP3036x150	30	36	150	10,8,8,10	15	24
THP3238x150	32	38	150	10,8,8,10	15	24

THORAFLEX HYBRID PLEXUS	Diamètre* Prothèse polyester (mm)	Diamètre** Endoprothèse (mm)	Longueur endoprothèse (mm)	Diamètre branches (mm) #	Longueur branches	Longueur prothèse
THP3240x150	32	40	150	10,8,8,10	15	24
THORAFLEX HYBRID PLEXUS 4 branches et endoprothèse 100 mm, 150 mm (Génération 2)						
THP2224x100B	22	24	100	10,8,8,10	15	24
THP2426x100B	24	26	100	10,8,8,10	15	24
THP2628x100B	26	28	100	12,8,10,10	15	24
THP2830x100B	28	30	100	12,8,10,10	15	24
THP3032x100B	30	32	100	12,8,10,10	15	24
THP3034x100B	30	34	100	12,8,10,10	15	24
THP3036x100B	30	36	100	12,8,10,10	15	24
THP3038x100B	30	38	100	12,8,10,10	15	24
THP3040x100B	30	40	100	12,8,10,10	15	24
THP3240x100B	32	40	100	12,8,10,10	15	24
THP2224x150B	22	24	150	10,8,8,10	15	24
THP2426x150B	24	26	150	10,8,8,10	15	24
THP2628x150B	26	28	150	12,8,10,10	15	24
THP2830x150B	28	30	150	12,8,10,10	15	24
THP3032x150B	30	32	150	12,8,10,10	15	24
THP3034x150B	30	34	150	12,8,10,10	15	24
THP3036x150B	30	36	150	12,8,10,10	15	24
THP3038x150B	30	38	150	12,8,10,10	15	24
THP3040x150B	30	40	150	12,8,10,10	15	24
THP3240x150B	32	40	150	12,8,10,10	15	24

*diamètre interne

** diamètre externe

#les diamètres de 2 branches des troncs supraaortiques ont été modifiés à partir des références de 26 mm de diamètre

La gaine a un diamètre de 10 mm.

La codification des différentes références de **THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO** est la suivante :

THAXXYYxLLLB

THA THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO

XX Diamètre interne de la prothèse proximale

YY Diamètre externe de l'endoprothèse

LLL Longueur de l'endoprothèse

B Génération 2

Thoraflex Hybrid Ante-Flo	Diamètre* Prothèse polyester (mm)	Diamètre** Endoprothèse (mm)	Longueur endoprothèse (mm)	Diamètre branches (mm)	Longueur branches	Longueur prothèse
THA2224x100B	22	24	100	10	15	24
THA2426x100B	24	26	100	10	15	24
THA2628x100B	26	28	100	10	15	24
THA2830x100B	28	30	100	10	15	24
THA3032x100B	30	32	100	10	15	24
THA3034x100B	30	34	100	10	15	24
THA3036x100B	30	36	100	10	15	24
THA3038x100B	30	38	100	10	15	24
THA3040x100B	30	40	100	10	15	24
THA3240x100B	32	40	100	10	15	24
THA2224x150B	22	24	150	10	15	24
THA2426x150B	24	26	150	10	15	24
THA2628x150B	26	28	150	10	15	24
THA2830x150B	28	30	150	10	15	24
THA3032x150B	30	32	150	10	15	24
THA3034x150B	30	34	150	10	15	24
THA3036x150B	30	36	150	10	15	24
THA3038x150B	30	38	150	10	15	24
THA3040x150B	30	40	150	10	15	24
THA3240x150B	32	40	150	10	15	24

*diamètre interne

** diamètre externe

La gaine a un diamètre de 10 mm.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« Les prothèses hybrides THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO et THORAFLEX HYBRID PLEXUS sont spécifiquement conçues pour la réparation ou le remplacement en une seule étape des vaisseaux abimés ou malades de la crosse aortique et de l'aorte thoracique descendante avec ou sans anévrisme et/ou dissection de l'aorte thoracique ascendante, lors d'une intervention chirurgicale ouverte.

Traitement des pathologies complexes de l'aorte ascendante, la crosse aortique et de l'aorte descendante.

- Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) s'étendant longuement à l'intérieur de l'aorte descendante
- Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) en coexistence avec un syndrome de Marfan
- Anévrisme de l'aorte s'étendant longuement dans l'aorte descendante, ou s'étendant de la crosse de l'aorte à l'intérieur de l'aorte descendante (également anévrisme mycotique)
- Dissection de l'aorte complexe (type B Stanford) ou,
- Dissection chronique longuement étendue dans l'aorte

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué pour THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO et THORAFLEX HYBRID PLEXUS est la prothèse vasculaire hybride E-VITA OPEN PLUS.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La prothèse hybride THORAFLEX HYBRID a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2014. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le « traitement d'une dissection aiguë de l'aorte thoracique avec remplacement de la crosse aortique au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale avec la technique de la « trompe d'éléphant renforcée (FET – Frozen Elephant Trunk) » destinée à traiter une dissection aiguë de l'aorte thoracique avec remplacement de la crosse aortique au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale ». Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 06/03/2015 (Journal officiel du 11/03/2015).

En 2016, la Commission a donné un avis défavorable à la demande d'extension des indications thérapeutiques aux anévrismes et aux dissections chroniques. Le Service Attendu a été jugé insuffisant (avis du 09 février 2016), compte tenu des données disponibles et notamment de l'absence d'analyse en fonction des pathologies traitées.

En 2017, la Commission a donné un avis favorable à la demande d'extension des indications thérapeutiques. Le libellé des indications incluant les indications déjà inscrites sur la LPPR est le suivant :

¹ Arrêté du 6 mars 2015 relatif à l'inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID de la société VASCUTEK France sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 11/03/2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000030337649&fastPos=15&fastReqId=826880716&oldAction=rechExpTexteJorfi> [consulté le 09/12/2019]

« Traitement des pathologies complexes de l'aorte ascendante, la crosse aortique et de l'aorte descendante.

- Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) s'étendant longuement à l'intérieur de l'aorte descendante
- Dissection aiguë de l'aorte (type A Stanford) en coexistence avec un syndrome de Marfan
- Anévrisme de l'aorte s'étendant longuement dans l'aorte descendante, ou s'étendant de la crosse de l'aorte à l'intérieur de l'aorte descendante (également anévrisme mycotique)
- Dissection de l'aorte complexe (type B Stanford) ou
- Dissection chronique longuement étendue dans l'aorte ».

La dernière évaluation de THORAFLEX HYBRID par la Commission date du 07/03/2017², ³. La Commission a émis un avis favorable à l'inscription de nouvelles références de THORAFLEX HYBRID PLEXUS (anciennement THORAFLEX HYBRID). La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 09/08/2017⁴ (Journal officiel du 15/08/2017).

La prothèse hybride THORAFLEX HYBRID ANTEFLO a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2017. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans des indications identiques à celles de THORAFLEX HYBRID PLEXUS. La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 09/08/2017⁵ (Journal officiel du 15/08/2017).

Ces dispositifs sont des dispositifs médicaux d'exception (article R-165-1 du code de la sécurité sociale).

La date de fin de prise en charge de ces dispositifs est fixée au 15 mars 2020.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par the British Standards Institution (BSI) (n°2797), Hollande.

03.2. DESCRIPTION

THORAFLEX HYBRID PLEXUS et THORAFLEX HYBRID ANTEFLO sont des prothèses en polyester tissé imprégné de gélatine et associées à une endoprothèse couverte constituée d'anneaux en nitinol. La gélatine bovine réticulée est hydrolysée puis elle fait place à l'intégration tissulaire normale.

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

² Avis de la Commission du 07/03/2017 relatif à THORAFLEX HYBRID PLEXUS (anciennement THORAFLEX HYBRID), prothèse hybride vasculaire. HAS 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5239_THORAFLEX%20HYBRID%20PLEXUS_07_mars_2017_\(5239\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5239_THORAFLEX%20HYBRID%20PLEXUS_07_mars_2017_(5239)_avis.pdf)

³ Avis de la Commission du 07/03/2017 relatif à THORAFLEX HYBRID ANTEFLO, prothèse hybride vasculaire. HAS 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5265_THORAFLEX%20HYBRID%20ANTEFLO_07_mars_2017_\(5265\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5265_THORAFLEX%20HYBRID%20ANTEFLO_07_mars_2017_(5265)_avis.pdf)

⁴ Arrêté du 9 août 2017 portant modification des conditions d'inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID et inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO de la société VASCUTEK France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000035418737&fastPos=5&astReqId=234338438&oldAction=rechExpTexteJorf>

⁵ Arrêté du 9 août 2017 portant modification des conditions d'inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID et inscription de la prothèse cardio-vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO de la société VASCUTEK France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000035418737&fastPos=5&astReqId=234338438&oldAction=rechExpTexteJorf>

- THORAFLEX HYBRID PLEXUS est munie de branches destinées à assurer la reconstruction des principaux vaisseaux bifurquant de l'aorte ainsi que la fixation, en peropératoire, d'une canule de perfusion pendant la circulation extra-corporelle qui prévoit le recours à des techniques de perfusion par voie antérograde.
- THORAFLEX HYBRID ANTE FLO est constitué d'une partie prothétique droite, seule une branche latérale de perfusion utilisée pendant la circulation extra-corporelle prévoit le recours à des techniques de perfusion par voie antérograde.

THORAFLEX HYBRID PLEXUS et THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO sont contenus dans un système de largage.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les prothèses hybrides THORAFLEX HYBRID ANTE-FLO et THORAFLEX HYBRID PLEXUS sont destinées à la réfection de la crosse aortique, et de l'aorte descendante en utilisant la technique de la « trompe d'éléphant renforcée » (frozen elephant trunk procédure), intervention réalisée en 1 seule étape.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 61, 01/01/2020), les libellés actuels des actes pour le remplacement de l'aorte horizontale⁶ associé à la pose d'une endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique descendante⁷ sus-diaphragmatique, par une prothèse hybride ne correspondent pas totalement à cette technique. Dans ce contexte, une modification du libellé est en cours. La commission constate l'absence d'inscription des actes

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

❶ Données fournies lors de la demande d'inscription de THORAFLEX HYBRIS PLEXUS (anciennement THORAFLEX HYBRID)

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

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

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

⁶ Actes pour le remplacement de l'aorte horizontale référencés sous le chapitre « Remplacement de l'aorte thoracique » (04.03.01.07) (CCAM – version 43.5).

⁷ Acte pour la pose d'une endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique descendante référencé sous le chapitre « dilatation intraluminale et pose de prothèse de l'aorte thoracique » (04.03.01.02) (CCAM – version 43.5).

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

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

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

② Données fournies lors de la demande d'extension des indications thérapeutiques de THORAFLEX HYBRID PLEXUS

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

Les données non spécifiques suivantes étaient fournies :

- le rapport d'évaluation d'E-VITA OPEN PLUS publié par le National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE⁸ en décembre 2013,
- les recommandations⁹ de l'European Association for Cardio Thoracic Surgery, relatives à l'utilisation de la trompe d'éléphant renforcée.

Les nouvelles données spécifiques soumises étaient les suivantes :

- Les résultats de l'étude rétrospective monocentrique de Shrestha¹⁰ et al,
- Les résultats de la revue systématique de la littérature de Lin¹¹ et al, a inclus des patients ayant une dissection aigue de l'aorte thoracique de type A. Cette indication ne faisant pas l'objet de la demande d'extension d'indication thérapeutique, cette analyse n'avait pas été retenue.

Dans son avis relatif à la demande d'extension d'indication thérapeutique de la prothèse vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID du 20 septembre 2016, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA V par rapport à la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS sur la base des éléments suivants :

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

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

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

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

⁸ National Institute for Clinical Excellence. Endovascular The E-vita open plus for treating complex aneurysms and dissections of the thoracic aorta London: NICE; 2014 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14344/66092/66092.pdf>.

⁹ Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 May;47(5):759-6

¹⁰ Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, Fleissner F, Kaufeld T, Koigeldiyev N, Umminger J, Ius F, Haverich A, Martens A The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:1286-93

¹¹ Lin HH, Liao SF, Wu CF, Li PC, Li ML. Outcome of frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection: as systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Apr;94(16)

Dans son avis relatif à la demande de modification des conditions d'inscription du 07 mars 2017 complétant l'avis du 20 septembre 2016, la Commission avait donné un avis favorable à l'ajout de références. Aucune nouvelle donnée n'avait été fournie.

③ Données fournies lors de la demande d'inscription de THORAFLEX HYBRID ANTEFLO

Dans son avis relatif à la demande d'inscription de la prothèse vasculaire hybride THORAFLEX HYBRID ANTEFLO, évolution de gamme de la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID PELXUS du 07 mars 2017, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA par rapport à la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID PLEXUS. Aucune donnée spécifique n'était disponible.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

- La mise à jour du rapport d'évaluation du NICE. Ces nouvelles données cliniques n'ont pas modifié les recommandations du NICE publiées en 2013¹².
- La revue systématique de la littérature de Hanif¹³ et *al.*,
- La revue systématique de la littérature de Smith¹⁴ et *al.*,
- La revue systématique de la littérature de Papakonstantinou¹⁵ et *al.*,
- La revue systématique de la littérature de Lin¹⁶ et *al.*

Les résultats des revues systématiques de Smith et *al.*, Lin et *al.* et de Papakonstantinou et *al.* n'ont pas été retenues, la plupart des études incluses retenues dans la revue de Hanif et *al.* ou étant décrites dans les précédents avis de la CNEDiMTS.

La revue systématique de la littérature de Hanif et *al.* avait pour objectif d'évaluer la mortalité et le taux d'AVC après utilisation de la technique de la trompe d'éléphant renforcée et après chirurgie conventionnelle, chez les patients ayant une lésion extensive de l'aorte thoracique (anévrisme ou dissection). Douze études observationnelles incluant 1 803 patients (897 patients dans le groupe technique de la trompe d'éléphant renforcée et 906 patients dans le groupe chirurgie) étaient retenues. La durée moyenne de suivi des études était comprise entre 6 mois et 67 mois. Les résultats de cette revue sont décrits dans le tableau 1.

Aucune différence n'était rapportée dans l'analyse en sous-groupe comparant les dissections et les anévrismes.

Tableau 1 : Résultats de la revue de la littérature de Hanif et *al.*

Résultats	Trompe d'éléphant renforcée	Chirurgie conventionnelle	OR IC95 %	p
Mortalité	7,7 % (69/897)	14,5 % (131/906)	0,55 [0,39 – 0,78]	0,0007
AVC	6,5 % (58/897)	9,71 % (88/906)	0,78 [0,52 – 1,15]	NS
Ischémie médullaire/paraplégie	5,0 % (36/722)	2,6 % (20/754)	2,20 [1,10 – 4,37]	0,02
Hémorragie majeure	9,4 % (71/759)	11,5 % (89/772)	0,83 [0,57 ; 1,19]	NS

La recherche n'a pas été exhaustive. Les essais non publiés n'ont pas été recherchés, les critères de sélection des études retenues sont renseignés après une extraction réalisée au moins par deux personnes. L'évaluation de la validité interne des essais randomisés a également été effectuée. Le nombre d'études exclues est renseigné.

¹² The -VITA OPEN PLUS for the treatment of complex aneurysm and dissections of the thoracic aorta. NICE 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg16/evidence/review-decision-september-2018-pdf-6533894125>

¹³ Hanif H, Dubois L, Ouzounian M, Peterson MD, El-Hamamsy I, Dagenais F, Hassan A, Chu MWA; Canadian Thoracic Aortic Collaborative (CTAC) Investigators. Aortic Arch Reconstructive Surgery With Conventional Techniques vs Frozen Elephant Trunk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol.* 2018 Mar;34(3):262-273. .

¹⁴ Smith et al. Classification and outcomes of extended arch repair for acute Type A aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017 Mar 1;24(3):450-459

¹⁵ Papakonstantinou et al. Frozen Elephant Trunk: An Alternative Surgical Weapon Against Extensive Thoracic Aorta Disease. A Three-Year Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2019 Feb;28(2):213-222.

¹⁶ Lin HH, Liao SF, Wu CF, Li PC, Li ML. Outcome of frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection: as systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(16):e694.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Quatre études spécifiques sont fournies dans le dossier :

- Le rapport intermédiaire de l'étude post-inscription EPI-FLEX demandée par la CNEDIMTS (rapport d'étude) ayant une pathologie complexe de la crosse aortique et de l'aorte descendante
- L'étude de cohorte de Shrestha et al/ incluant 251 patients ayant une pathologie complexe de la crosse aortique et de l'aorte descendante
- L'étude de Chu et al/ incluant 40 patients ayant un anévrisme de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoracique descendante,
- L'étude Mariscalco et al/ incluant 66 patients ayant une dissection aigue de type A.

❶ **L'étude observationnelle EPI-FLEX** multicentrique avec une collecte prospective des données, avait pour objectif d'évaluer en condition réelle d'utilisation la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID pour le traitement des pathologies complexes de l'aorte ascendante, la crosse aortique et de l'aorte descendante. L'ensemble des patients chez lesquels une prothèse hybride THORAFLEX HYBRID était implantée devaient être inclus.

Parmi les 43 centres contactés, aucune implantation n'a été réalisée dans 3 centres, 3 centres n'ont pas été ouverts pour des raisons administratives et réglementaires (5 prothèses THORAFLEX HYBRID ont été implantées dans ces centres), 2 centres sont en cours de démarche administrative (5 prothèses THORAFLEX HYBRID ont été implantées dans ces centres) et 1 centres a refusé de participer (29 prothèses THORAFLEX HYBRID ont été implantées dans ce centre).

Entre avril 2016 et avril 2019, 404 prothèses hybrides ont été implantées en France. Au moment du gel de la base, 311 cahiers d'observation ont été créés et 3 d'entre eux ne comportaient aucune donnée.

Les informations étaient disponibles pour 308 implantations, parmi celles-ci 25 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : patient ayant refusé de signer le formulaire de non-opposition à l'utilisation de ses données et/ou formulaire de non-opposition non remis au patient (n = 20), patients résidents à l'étranger (n = 5).

Les données sont disponibles pour 283 patients (201 hommes/ 82 femmes ; âge médian 63 ± 12,5 ans) dans 37 centres actifs.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients n'ayant pas de décès, de paraplogie due à la prothèse, de complications liées à la procédure et de conversion chirurgicale durant 30 jours post-opératoires.

L'euroscore stantard moyen était de 9,9 ± 2,2. L'euroscore logistique moyen était de 23,5 % ± 18,3.

Cent-cinq (38,7 %) patients étaient opérés en urgence. Les indications ayant conduit à l'implantation de THORAFLEX HYBRID sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Indications d'implantation

	Urgence (n = 107)	Programmée (n = 176)	Total (n=)
Dissection aigüe	81 (77,1 %)	0	81 (28.8 %)
Dissection subaigüe	7 (3.6 %)	3 (1,7 %)	10 (3.6 %)
Dissection chronique	1 (26.7%)	74 (42,0 %)	75 (26.7%)
Anévrisme	12 (11,4%)	85 (48,3 %)	97 (34.5%)
Faux anévrisme	1 (1.0 %)	4 (2,3 %)	5 (1.8%)
Ulcère pénétrant	1 (1.0 %)	6 (3,4 %)	7 (2.5%)
Autre	2 (1,9 %)	4 (2,3 %)	6 (2.1%)*
Données manquantes	2	0	2

*rupture d'anévrisme aorte ascendante et crosse, anévrisme fusiforme aorte ascendante et dissection de type B, redux crosse, coarctation aortique, ulcère pénétrant compliqué d'un hématome intra-mural rétrograde, remplacement tube aortique sus coronaire

Les dissections étaient de type A (n = 125) et de type B (n = 41).

La procédure était réalisée en une seule étape pour 205 (72,4 %) patients (données manquantes (n = 4).

La durée d'intervention moyenne était de $398,7 \pm 148,3$ min avec une durée de la circulation extra-corporelle moyenne de $219,7 \pm 80,1$ min.

Une prothèse supplémentaire était utilisée chez 66 (23,3 %) patients (données manquantes n = 7). L'utilisation d'une prothèse supplémentaire était associée au remplacement de l'aorte descendante (n = 57) et au remplacement des troncs supraaortiques (n = 14).

A la sortie de l'hôpital les données étaient disponibles pour 266 (94,0 %) patients, à 3/6 mois pour 168 (59,4 %) patients.

Le suivi clinique et en imagerie est décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 : Suivi en imagerie et clinique

	PERIODE DE SUIVI	
	Sortie d'hospitalisation / Suivi précoce	Suivi intermédiaire 3/6 mois
Effectif (n)	266	168
EXAMEN CLINIQUE		
-oui	254 (95.5%)	157 (93.5%)
-non	11 (4.1%)	10 (5.9%)
-indéterminé	1 (0.4%)	1 (0.6%)
EXAMEN IMAGERIE		
-aucun	34 (12.8%)	34 (20.3%)
-TDM	201 (75.6%)	121 (72.5%)
-IRM	2 (0.8%)	1 (0.6%)
-Echo-doppler	19 (7.1%)	8 (4.8%)
-Radiographie	6 (2.3%)	1 (0.6%)
-autre	4 (1.5%)	2 (1.2%)

– Critère de jugement principal

73,5 % (208/283) patients n'étaient pas décédés, ni n'avaient pas eu de paraplégie due à la prothèse, de complications liées à la procédure et de conversion chirurgicale durant 30 jours post-opératoires.

– Déploiement de l'endoprothèse

L'endoprothèse était déployée avec succès chez 275 (97,2 %) patients (données manquantes n = 8).

Les points suivants ont été appréciés par les investigateurs afin de juger de la prothèse.

Tableau 4 : Critères de satisfaction de la prothèse (jugé par l'investigateur)

Critères (Note)	Très satisfaisant	Satisfaisant	Neutre	Insatisfaisant	Très insatisfaisant
Aspect de la prothèse	212	54	1	0	0
Absence de saignement au niveau de la suture	156	102	7	2	0
Étanchéité de la prothèse	168	84	5	1	9
Facilité de suture de la collerette	144	107	14	2	0
Rétention de la suture au niveau de la collerette	136	117	12	0	0
Anastomoses des branches latérales	115	133	14	5	0
Facilité du système de déploiement	190	66	11	0	0
Evaluation globale du dispositif	168	95	4	0	0

– Mortalité

Au moment du gel de la base, 55 (19,4 %) patients étaient décédés. Le taux de mortalité peropératoire était de 3 (1,1 %) (données manquantes n = 7). Le nombre de décès avant la fin de l'hospitalisation était de 44 (16,5 %) (données manquantes n = 0).

A 3/6 mois 2 nouveaux décès étaient rapportés.

La HAS avait demandé la mise en place d'un seuil d'alerte concernant la mortalité intrahospitalière, défini selon la méthode des sommes cumulatives CUSUM.

Les indices de référence retenus étaient le taux d'événements du registre IRAD - International Registry of Acute Aortic Dissections - pour les dissections aiguës et subaiguës (17-24%), et le taux d'événements du registre IEOR – *International E-Vita Open Registry* - pondéré (selon le calcul EuroSCORE Logistique de chaque patient) pour les autres indications (10 – 14 %).

Les taux de mortalité intra-hospitalière pour les patients ayant une dissection était de 19.8 % (18/91), et de 13.7 % (26/190) pour les autres indications.

Aucun des taux de références retenus pour les seuils d'alerte n'était atteint durant la période d'inclusion.

Aucun décès n'était lié au dispositif et 19 décès étaient liés à la procédure.

– Complications cliniques

Les complications cliniques (transitoires ou non) rapportées au cours du suivi à 3/6 mois et avant la sortie de l'hospitalisation sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5 : Complications cliniques rapportées au cours du suivi

PERIODE DE SUIVI			
	Sortie d'hospitalisation / Suivi précoce	Suivi intermédiaire 3/6 mois	Suivi
N (inclusion)	283	283	283
Données disponibles (n)	266	168	122
COMPLICATIONS			
-étanchéité de la prothèse	4 (1.5%)	3 (1.8%)	1 (0,8 %)
-malperfusion viscérale	23 (8.6%)	2 (1.2%)	0
-ischémie périphérique	18 (6.8%)	2 (1.2%)	0
-infarctus du myocarde	5 (1.9%)	0 (0.0%)	0
-accident vasculaire cérébral	38 (14.3%)	2 (1.2%)	0
-insuffisance rénale aiguë	72 (27.1%)	6 (3.6%)	1 (0,8 %)
-saignements/hémorragies	42 (15.8%)	4 (2.4%)	1 (0,8 %)
-paraplégie/paraparésie	16 (6.0%)	5 (3.0%)	0

– Endofuites / migration

Les endofuites et les migrations rapportées au cours du suivi sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6 : Endofuites et migration

PERIODE DE SUIVI			
	Sortie d'hospitalisation / Suivi précoce	Suivi intermédiaire 3/6 mois	Suivi
Effectif (n) (données disponibles)	232	133	107
ENDOFUITES			
Endofuite	9 (3.9%)	9 (6.8%)	2 (1,9 %)
- type I	3	3	0
- type II	6	5	2
- type indéterminé	-	1	-
MIGRATION			
Oui	0	0	0
Non connu	1	-	-

Au cours du suivi, 136 évènements indésirables graves étaient rapportés. La sévérité des évènements rapportés est décrite dans le tableau 7.

Description de la sévérité	n
Mise en danger de la vie du patient	1 / 136 (0.7 %)
Dommages permanents d'une structure/fonction de son corps	7 / 136 (5.1 %)
Prolongation de l'hospitalisation	20 / 136 (14.7 %)
Intervention médicale / chirurgicale	40 / 136 (29.4 %)
Dégradation grave de l'état de santé du patient, nouvelle hospitalisation	5 / 136 (3.7 %)
Aucune des réponses précédentes	15 / 136 (11.0 %)

Cinquante-quatre évènements avaient nécessité une réintervention.

Quatre-vingt-dix-sept réinterventions étaient réalisées, 4 étaient liées au dispositif et 93 à la maladie. Cinquante-six réinterventions ont eu lieu au cours de l'hospitalisation initiale. La majorité des réinterventions consistaient en l'ajout d'extensions endovasculaires (n = 52).

② L'étude Shrestha¹⁷ et al monocentrique avait pour objectif de rapporter les résultats à 15 ans des patients traités à l'aide de prothèses hybrides et utilisant la technique dite « de la trompe d'éléphant renforcée ». Les données étaient collectées de manière rétrospective. Entre aout 2001 et avril 2016, 251 patients (âge moyen $59,77 \pm 12,9$ ans, 132 (52,6 %) hommes, 82 (32,7 %) avaient un anévrisme, 100 (39,8 %) une dissection aiguë et 69 (27,5 %) une dissection chronique) ayant un remplacement de la crosse aortique et de l'aorte ascendante par une technique en 1 temps opératoire dite de la trompe d'éléphant renforcée. Les prothèses utilisées étaient la prothèse hybride Chavan-haverich (2001 – 2007), la prothèse hybride E-VITA (2007- 2010) et la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID. Tous les patients sortis de l'hôpital (n = 222) étaient suivis. Le suivi radiologique était effectué chez 210 (83 %) patients. La durée moyenne de suivi était de 3,28 (1,43 – 5,99) ans chez les patients ayant un anévrisme, de 3,03 (1,35 – 4,96) chez les patients ayant une dissection aiguë et de 3,35 (1,91 – 8,17) chez les patients ayant une dissection chronique. Les résultats post-opératoires sont décrits dans le tableau 8.

Données post opératoire		All (n = 251) Post opératoire
Anévrisme (n = 82)		
Durée de séjour en unité de soins intensifs (jours)		4 (2–9)
Nouvelle thoracotomie		13 (15.9%)
Paralysie nerf récurrent		13 (15.9%)
Insuffisance rénale aigue		16 (19.5%)
Dialyse		13 (15.9%)
Parapariésie	Permanente	3 (3.7%)
		5 (6.1%)
	Permanente	3 (3.7%)
AVC		11 (13.4%)
Mortalité intra-hospitalière		14 (17.1%)
Mortalité à 30 jours		9 (11%)
Dissection aigue (n = 100)		
Durée de séjour en unité de soins intensifs (jours)		5 (3–10)
Nouvelle thoracotomie		19 (19%)
Paralysie nerf récurrent		17 (17%)

- 14 -

Données post opératoire		All (n = 251) Post opératoire
Insuffisance rénale aiguë		21 (21%)
Dialyse		17 (17%)
	Permanente	3 (3%)
Paraparésie		6 (6%)
	Permanente	1 (1%)
AVC		18 (18%)
Mortalité intra-hospitalière		12 (12%)
Mortalité à 30 jours		11 (11%)
Dissection chronique (n = 69)		
Durée de séjour en unité de soins intensifs (jours)		6 (3–13)
Nouvelle thoracotomie		14 (20.3%)
Paralysie nerf récurrent		18 (26.1%)
Insuffisance rénale aiguë		15 (21.7%)
	Dialyse	14 (20.3%)
	Permanente	1 (1.4%)
Paraparésie		3 (4,3 %)
	Permanente	0 (0 %)
AVC		7 (10,1 %)
Mortalité intra-hospitalière		3 (4,3 %)
Mortalité à 30 jours		3 (4,3 %)

Au cours du suivi, 15 (22,1 %) patients ayant un anévrisme avaient nécessité une réintervention au niveau de l'aorte, 10 (11,4 %) patients ayant une dissection aiguë, et 24 (36,4 %) patients ayant une dissection chronique.

Les limites de cette étude reposent sur son caractère monocentrique et sur la collecte rétrospective des données, exposant notamment à des biais de sélection des patients.

❶ **L'étude de Chu¹⁸ et al**, multicentrique (9 centres canadiens) avait pour objectif de rapporter la mortalité intra-hospitalière et à 30 jours ainsi que les complications après implantation d'une prothèse THORAFLEX HYBRID chez les patients ayant un anévrisme de de la crosse aortique ou de l'aorte thoracique descendante proximale. La collecte des données était réalisée de manière rétrospective. Entre novembre 2014 et avril 2017, 40 patients consécutifs (âge moyen 66 ± 14 ans, 18 (45 %) femmes) étaient traités. Trente-neuf (98 %) patients avaient un anévrisme, 17 (43 %) patients avaient une dissection chronique, 4 patients avaient une dissection aiguë, et 1 (3 %) patient avait une rupture. Une chirurgie concomitante était réalisée chez 26 (65 %) patients.

THORAFLEX HYBRID était implanté avec succès chez tous les patients traités (n = 40).

– Résultats intra-hospitaliers ou à 30 jours

Le taux de mortalité intra-hospitalière/à 30 jours était de 5 % (2 décès). Les complications sont décrites dans le tableau 9.

¹⁸ Chu MWA, Losenno KL, Dubois LA, Jones PM, Ouzounian M, Whitlock R, Dagenais F, Boodhwani M, Bhatnagar G, Poostizadeh A, Pozeg Z, Moon M, Kiaii B, Peterson MD; Canadian Thoracic Aortic Collaborative (CTAC) Investigators. Early Clinical Outcomes of Hybrid Arch Frozen Elephant Trunk Repair With the Thoraflex Hybrid Graft. Ann Thorac Surg. 2019 Jan;107(1):47-53.

Tableau 9 : Complications intra-hospitalière ou à 30 jours

Résultats	N = 40
Mortalité^a	2 (5)
AVC^a	2 (5)
Déficit neurologique temporaire	1 (3)
Delirium	6 (15)
Paraparésie transitoire	2 (5)
Paraplégie permanente	0
Réintervention pour hémorragie	1 (3)
Infarctus du myocarde post-opératoire	1 (3)
Insuffisance rénale nécessitant une dialyse^a	1 (3)
Nouvelle fibrillation atriale	10 (25)
Arythmie grave^a	1 (3)
Sepsis^a	3 (8)
Sternal dehiscence^a	1 (3)
Ventilation mécanique prolongée	6 (15)
Recurrent laryngeal nerve injury	2 (5)
10 complications majeures	12 (30)

a inclus dans les 10 complications majeures

– Suivi

La durée moyenne de suivi était de 550 ± 328 jours.

Les estimations de Kaplan-Meier du taux de survie à 30 jours, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 95 % (nombre de patients à risque n = 38), 90 % (nombre de patients à risque n = 26) et 90 % (nombre de patients à risque n = 10).

Une régression du sac anévrysmal autours de l'endoprothèse était rapportées chez 29 (73 %) patients. Aucune endofuite de type Ia, Ib, et III n'était rapportée. Une endofuite de type II était rapportée chez 2 (5 %) patients.

Une thrombose de la fausse lumière était rapportée chez 18 patients.

Les limites de cette étude reposent sur la collecte rétrospective des données, la durée de suivis, le nombre de patients inclus.

④ L'étude Mariscallo et al multicentrique (8 centres en Grande-Bretagne) avait pour objectif de rapporter les résultats après implantation de THORAFLEX HYBRID chez des patients ayant une dissection aortique de type A, dans 8 centres ayant un volume d'activité élevé. Les données issues du registre britannique NACSA (National Institute for Cardiovascular Outcomes Research-NICOR) étaient collectées de manière prospective. Entre juin 2013 et octobre 2017, 66 patients (âge moyen 62 (36 – 84 ans), 39 hommes et 27 femmes) étaient inclus. Dix-sept patients avaient une malperfusion. La durée de suivi moyenne était de 15,5 mois (1 – 55 mois).

THORAFLEX HYBRID était implanté avec succès chez l'ensemble des patients traités.

Le taux de mortalité globale intra-hospitalière était de 12 % (8 décès). Au cours du suivi, 1 patient était décédé.

Un AVC ou une complication neurologique temporaire était rapporté chez 11 (17 %) patients. Treize (20 %) patients avaient une dialyse. Aucune lésion de la moelle épinière n'était observée.

Quatre patients avaient nécessité une procédure endovasculaire aortique thoracique.

Les limites de cette étude reposent sur la collecte rétrospective des données la durée de suivis, le nombre de patients inclus.

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

Entre 2015 et septembre 2019, 9 événements de matériovigilance étaient rapportés dans le monde : 1 paraplégie, 1 tamponnade cardiaque, 3 endofuites, 1 défaut du système de largage et 3 événements autres.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Les résultats définitifs de l'étude post-inscription sont manquants.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études relatives au dispositif THORAFLEX HYBRID PLEXUS, dont l'étude post-inscription chez des patients ayant un anévrisme ou une dissection ont été fournies. Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription incluant 283 patients sont fournis, à la sortie de l'hôpital les données étaient disponibles pour 266 (94,0 %) patients, à 3/6 mois pour 168 (59,4 %) patients. Au moment du gel de la base, 55 (19,4 %) patients étaient décédés. Aucun décès n'était lié au dispositif et 19 décès étaient liés à la procédure. Seize (6 %) patients avaient une paraplégie/paraparésie transitoire à la sortie de l'hôpital ou au cours du suivi précoce, et 5 (3,0 %) patients à 3/6 mois. Un AVC était rapporté chez 38 patients à la sortie de l'hôpital ou au cours du suivi précoce et chez 2 patients à 3/6 mois. Des complications liées à la prothèse étaient rapportées chez 4 patients à la sortie de l'hôpital ou au cours du suivi précoce et 3 patients à 3/6 mois. Ces résultats ne remettent pas en cause les données de sécurité et d'efficacité de la prothèse hybride THORAFLEX HYBRID PLEXUS.

Aucune donnée spécifique à THORAFLEX HYBRID ANTEFLO n'est disponible. Néanmoins, la Commission estime que l'extrapolation des données portant sur THORAFLEX HYBRID PLEXUS à THORAFLEX HYBRID ANTEFLO est adaptée.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

intervention. De plus seulement environ 45 % des patients entreprendront la seconde procédure (dont 3 à 13 % décéderont entre les 2 temps opératoires).

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

- L'utilisation des prothèses hybrides est une technique permettant de traiter les lésions de la crosse aortique étendue à l'aorte descendante en un seul temps opératoire. L'utilisation de THORAFLEX HYBRID ANTE FLO et PLEXUS est réalisée néanmoins, comme la technique de la trompe d'éléphant conventionnelle, sous circulation extra corporelle avec arrêt circulatoire, avec une protection cérébrale. La technique utilisée dite « de la trompe d'éléphant renforcée » en 1 temps opératoire consiste tout d'abord à la mise en place de l'endoprothèse par voie antérograde jusqu'à ce que son extrémité distale soit en regard d'une zone saine d'aorte descendante après résection de la crosse aortique puis la prothèse est mise en place. Les recommandations¹⁹ pour le traitement des pathologies de l'aorte impliquant la crosse aortique et fondées sur un consensus d'experts issus de l'association européenne de chirurgie cardio-thoracique et de la société européenne de chirurgie vasculaire envisagent notamment la technique de la trompe d'éléphant renforcée :
 - ▀ Chez les patients ayant une dissection aigue de type A de l'aorte, avec une porte d'entrée au niveau de la crosse aortique ou au niveau proximal de l'aorte thoracique descendante et associée à un syndrome de malperfusion ou afin d'éviter son apparition post-opératoire (classe IIA, niveau C)
 - ▀ Chez les patients ayant une dissection aigue complexe de l'aorte thoracique de type B et lorsqu'un traitement endovasculaire est contre-indiqué. (classe IIA, niveau C)
 - ▀ Chez les patients ayant une lésion thoracique distale et thoraco-abdominale, « in a later stage », qui nécessitera ou doit probablement nécessiter un traitement chirurgical ou endovasculaire (classe IIA, niveau C).
- La dernière technique implique une dérivation des troncs supraaortiques sur l'aorte ascendante par l'intermédiaire d'un tube prothétique. Une endoprothèse aortique thoracique est mise en place par voie fémorale dans un deuxième temps. Les experts ont souligné les taux importants d'accidents vasculaires cérébraux rapporté avec cette technique. La méta-analyse réalisée par le NICE en 2013 rapporte des taux d'AVC de 8,1 % à l'issue de la première opération et de 3,7 % après Cette technique est utilisée actuellement dans des cas particuliers.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données spécifiques fournies confirment l'intérêt des prothèses hybrides THORAFLEX HYBRID PLEXUS et THORAFLEX HYBRIS ANTEFLO dans la réalisation d'un seul geste opératoire, évitant une seconde procédure par thoracotomie ainsi que la morbidité associée à cette procédure.

¹⁹ Czerny M, Schmidli J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, Chiesa R, Clough RE, Eberle B, Etz C, Grabenwöger M, Haulon S, Jakob H, Kari FA, Mestres CA, Pacini D, Resch T, Rylski B, Schoenhoff F, Shrestha M, von Tengg-Kobligk H, Tsagakis K, Wyss TR; EACTS/ESVS scientific document group. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Jan 1;55(1):133-162.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

La dissection se caractérise par le développement d'une membrane de dissection, séparant la vraie lumière d'un faux chenal (aspect en double cylindre). Elle représente une urgence médico-chirurgicale dont la mortalité et la morbidité sont élevées. En effet, 40 % des patients ayant une dissection vont décéder immédiatement, puis 1 % par heure et 5 à 20 % décéderont après la chirurgie. A 5 ans, 50 % à 70 % des patients ayant effectués une chirurgie seront en vie²⁰.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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 abdominale²¹.

La prévalence annuelle moyenne des dissections aortiques est de 0,5 à 2,95/100 000 personnes. L'incidence annuelle n'est pas précisément connue, mais serait estimée à environ 10/100 000 personnes. La mortalité annuelle varie de 3,25 à 3,6 / 100 000 personnes.

Les dissections se situant sur l'aorte ascendante sont les plus fréquentes (60 %). Vingt-cinq pourcent se situent au niveau de l'aorte descendante et 15 % sur l'aorte horizontale²⁶.

L'incidence des dissections aiguës serait comprise entre 2 à 3,5/100 000 personnes par an.

04.2.3. IMPACT

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

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les prothèses hybrides ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur action sur les maladies de l'aorte thoracique, qui sont des maladies graves

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu pour les prothèses hybrides THORAFLEX HYBRID PLEXUS et THORAFLEX HYBRID ANTEFLO est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code

²⁰ Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. Circulation. 2010;121:e266-e369

²¹ 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

de la sécurité sociale, dans le traitement des dissections chroniques et aiguës et des anévrismes en remplacement de la crosse aortique s'étendant à l'aorte thoracique descendante au cours d'une seule et unique intervention chirurgicale dite de la «trompe d'éléphant renforcée (FET – Frozen Elephant Trunk)».

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La chirurgie cardiaque fait partie des activités de soins soumises à autorisation (article R. 6122-25 du Code de la santé publique [CSP]), et qui relèvent d'un schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS) (article D. 6121-11 du CSP). Les décrets du 24 janvier 2006 (décrets n° 2006-77 et 2006-78) précisent les conditions d'autorisation des activités de soins de chirurgie cardiaque (conditions d'implantation et conditions techniques de fonctionnement). En plus de tous les moyens requis pour la pratique de la chirurgie cardiaque la pose d'une prothèse hybride nécessite :

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

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

La seule autre prothèse hybride inscrite sur la LPPR est la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS, qui est le comparateur retenu.

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Aucune étude n'a comparé les prothèses hybrides de la gamme THORAFLEX HYBRID à la prothèse hybride E-VITA OPEN PLUS.

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

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

Aucune nouvelle étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, les résultats définitifs de l'étude post-inscription devront être fournis au cours de la prochaine demande de renouvellement d'inscription.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

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

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

Le nombre de diagnostics principaux (CIM 10) issus des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²² pour les années 2013 - 2018 est le suivant :

Code CIM 10	Libellé de l'acte associé	Nombre de séjours 2013	Nombre de séjours 2014	Nombre de séjours 2015	Nombre de séjours 2016	Nombre de séjours 2017	Nombre de séjours 2018
I710	Dissection de l'aorte (toute localisation)	2 795	2 725	2 946	3 267	3 103	3 388
I712	Anévrisme aortique thoracique, sans mention de rupture	2 901	3 009	3 109	3 191	3 447	3 440
I711	Anévrisme aortique thoracique, rompu	262	267	316	308	331	337

Selon les experts l'absence d'acte spécifique de pose de ces prothèses oblige les praticiens à coder la mise en place de cette prothèse en associant les actes suivants : « Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale sans remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC » (code DGKA 001) associé à la « Pose d'endoprothèse couverte dans l'aorte thoracique, par voie artérielle transcutanée » (code DGLF003).

En l'absence d'inscription sur la CCAM, des actes spécifiques à l'implantation des prothèses hybrides, l'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2013 à 2018 est la suivante :

²² www.atih-sante.fr

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	Nombre (public + privé)					
		2013	2014	2015	2016	2017	2018
DGKA001	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale sans remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	399	406	478	500	478	517

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

A titre d'information le nombre de prothèses hybrides (E-VITA OPEN PLUS et THORAFLEX HYBRID) implantées était compris entre 150 et 168 prothèses hybrides entre 2015 et 2018.

Au vu de l'avis des experts, la Commission estime la population cible entre 100 et 200 patients par an.