

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
28 juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 21 juillet 2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 28 juillet 2020.

CONCLUSIONS

HOT AXIOS, implant d'apposition luminal biliopancréatique et son système de largage muni d'une fonction d'électrocautérisation

Demandeur : BOSTON Scientific SAS (France)

Fabricant : BOSTON Scientific Corporation (USA)

Indications retenues :	Drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est ≥ 70 %.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Prothèses plastiques dites « en double queue de cochon »
Amélioration du SA :	ASA de niveau II
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	▪ <u>Avis de la CNEDiMTS du 5 décembre 2017</u> ▪ <u>Avis de la CNEDiMTS du 9 octobre 2018</u> ▪ <u>Recommandations professionnelles :</u> - Recommandations européennes dans la prise en charge de la pancréatite aiguë (ESGE 2018) - Recommandations asiatiques sur la gestion optimale des échoendoscopies interventionnelles (ASIAN EUS group 2018) ▪ <u>Nouvelles données spécifiques de HOT AXIOS :</u> Aucune donnée spécifique propre à la référence faisant l'objet de la demande. Trois nouvelles études relatives à HOT AXIOS postérieures à l'avis du 9 octobre 2018 : - Etude de Bang et al. (2019), monocentrique randomisée dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des prothèses d'apposition luminale HOT AXIOS chez 60 patients avec pancréatite nécrosante encapsulée (WON), en comparant le nombre total de procédures requises pour atteindre le succès du traitement chez des patients traités par HOT AXIOS vs. stent plastique à 6 mois de suivi minimum. - Etude de Parsa et al. (2020), multicentrique, cas-témoins avec recueil rétrospectif des données dont l'objectif est de comparer les résultats obtenus avec 2 diamètres de prothèses d'apposition luminale 20 mm (n=102) vs. 15mm (n=204) en termes de succès technique et clinique à un suivi moyen de 5,8 mois. - Etude de Anderloni et al. (2018), monocentrique, rétrospective, non comparative donc l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de HOT AXIOS chez 46 patients implantés pour le drainage transmural des collections de fluides pancréatiques, de la vésicule biliaire et de l'arbre biliaire. Le suivi moyen est de 426 ± 234,8 jours.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles définies à la LPPR. Toutefois, la Commission recommande de compléter l'encadrement défini à la LPPR en termes de suivi post-intervention (motion en caractères gras ci-dessous) : La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire incluant <i>a minima</i> un radiologue, un endoscopiste et un chirurgien. Le système HOT AXIOS doit être utilisé par des médecins : - formés aux interventions biliopancréatiques en endoscopie, notamment à la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et à l'échoendoscopie. - ayant réalisé une formation théorique et pratique à la technique d'implantation de HOT AXIOS sur des modèles animaux. De plus, un compagnonnage est recommandé auprès d'un endoscopiste expérimenté lors des premières procédures (en général les 2 premières procédures).
--	---

	Un contrôle par scanner est préconisé au plus tard 4 semaines après l'implantation, suivi d'un retrait de la prothèse si le pseudokyste/WON est résolu
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Celles définies pour le dispositif HOT AXIOS dans son avis du 5 décembre 2017 : La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective bien conduite, réalisée avec HOT AXIOS dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de ce dispositif en conditions réelles d'utilisation au regard de l'efficacité et des complications après un suivi minimum de 3 mois.
Population cible :	La population cible serait au maximum de 850 patients par an. A titre informatif, la population rejointe en 2019 était de 760 patients.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) :
Demande d'ajout d'une nouvelle référence (longueur du collier 15 mm).

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne une nouvelle référence, indiquée en caractères gras dans le tableau ci-dessous, les autres références étant celles déjà inscrites à la LPPR :

Référence commerciale	Référence produit	Diamètre des collerettes (mm)	Diamètre de la lumière (mm)	Longueur du collier (mm)	Diamètre externe du Cathéter (Fr)	Longueur du canal opérateur (cm)	Longueur totale du cathéter (cm)
M00553520	HXS0608	14	6	8	9	138	146
M00553530	HXS0808	17	8	8	9	138	146
M00553540	HXS1010	21	10	10	10,8	138	146
M00553550	HXS1510	24	15	10	10,8	138	146
M00553560	HXS2010	29	20	10	10,8	138	146
M00553570		24	15	15	10,8	138	144

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile (comprend l'implant HOT AXIOS et son système de largage muni de la fonction d'électrocautérisation).

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est celle retenue dans l'avis du 5 décembre 2017¹, pour les autres références inscrites :

« Drainage endoscopique transgastrique ou transduodénal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est ≥ 70 % »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Prothèses plastiques dites « en double queue de cochon » (comparateur retenu dans l'avis du 5 décembre 2017).

¹ Avis de la Commission du 05/12/2017 relatif à HOT AXIOS, implant d'apposition biliopancréatique luminal et son système de largage muni d'une fonction d'électrocautérisation. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/hot_axios_5_decembre_2017_5318_avis.pdf

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La première évaluation du système HOT AXIOS par la Commission date du 5 décembre 2017¹. La prise en charge du dispositif HOT AXIOS de diamètres 6, 8, 10 et 15 mm, par l'Assurance Maladie, dans les indications de « Drainage endoscopique transgastrique ou transduodénal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est $\geq 70\%$ », sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 05/09/2018² (Journal officiel du 11/09/2018).

Le 9 octobre 2018³, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription d'une nouvelle référence pour le dispositif HOT AXIOS. Cet avis complète celui du 5 décembre 2017. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté⁴ du 17/12/2018 (Journal officiel du 19/12/2018).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le British Standards Institution (n° 0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif endoscopique HOT AXIOS est une prothèse (stent)⁵ métallique en nitinol souple entièrement recouverte de silicone et auto-expansible, préchargée dans son système de pose et muni d'une fonction d'électrocautérisation.

La prothèse HOT AXIOS disponible actuellement en 5 diamètres intraluminaux : 6 mm, 8 mm, 10 mm, 15 mm et 20 mm est un dispositif tubulaire, à usage unique en forme d'os de chien, dotée de collerettes situées aux extrémités du collier de la prothèse. Ces collerettes perpendiculaires assurent la fixation des couches tissulaires et contribuent à éviter la migration de la prothèse.

La prothèse HOT AXIOS est compatible avec une IRM (sous conditions définies dans la notice d'utilisation).

Le choix du diamètre de la prothèse anastomotique est conditionné par le contenu du kyste, notamment par imagerie échoendoscopique. Dans le cas d'un contenu solide ou nécrotique une prothèse de 15 mm ou 20 mm sera choisie, tandis qu'une prothèse de 8 ou 10 mm sera envisagée en cas de contenu liquide.

Le système de pose est muni d'une fonction d'électrocautérisation, compatible avec les échoendoscopes thérapeutiques dotés d'un canal opérateur de diamètre supérieur ou égal à 3,7 mm.

² Arrêté du 5 septembre 2018 portant inscription de l'implant d'apposition biliopancréatique luminal HOT AXIOS de la société BOSTON SCIENTIFIC au 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 11/09/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

³ Avis de la Commission du 09/10/2018 relatif à HOT AXIOS, implant d'apposition biliopancréatique luminal et son système de largage muni d'une fonction d'électrocautérisation. HAS ; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5748_HOT%20AXIOS_09_octobre_2018_\(5748\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5748_HOT%20AXIOS_09_octobre_2018_(5748)_avis_occultation.pdf)

⁴ Arrêté du 17/12/2018 relatif à la modification des conditions d'inscription de l'implant d'apposition biliopancréatique luminal HOT AXIOS de la société BOSTON SCIENTIFIC inscrit au titre III de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du CSS, publié au Journal Officiel de la République Française le 19/12/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/06/2020]

⁵ Les termes prothèse, stent et implant sont employés indifféremment, selon les auteurs, pour désigner l'implant d'apposition luminale (et son système de pose) HOT AXIOS.

Le système de pose, pour activer sa fonction d'électrocautérisation, doit être connecté à un générateur d'électrochirurgie ou à un générateur conforme aux normes CEI 60601-1-2 et CEI 60601-2-2 (ERBE VIO 300D, ERBE ICC 200, ERBE VIO 300S, ERBE VIO 200D).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif de cet implant d'apposition luminale et son système de pose est de fournir un ancrage à travers les structures luminales, et de créer un conduit anastomotique entre les deux lumières assurant ainsi le drainage de la collection d'origine pancréatique

03.4. ACTES

L'acte associé à la pose du système HOT AXIOS, proposé par le demandeur, est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 63, 01/04/2020) au chapitre 7.5.4 « évacuation et drainage de collection pancréatique ».

Code CCAM	Libellé associé
Acte HNCJ001	Anastomose entre une cavité collectée du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par oeso-gastro-duodénoscopie avec guidage écho-endoscopique

Le demandeur ne revendique aucun acte spécifique de retrait du dispositif HOT AXIOS.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- **Dans son avis du 05/12/2017**, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans les indications restreintes suivantes : drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est $\geq 70\%$. Elle s'est prononcée pour une ASA de niveau II par rapport aux prothèses plastiques dites « en double queue de cochon », sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques portant sur le dispositif AXIOS (version antérieure de HOT AXIOS, non inscrite sur la LPPR) :

- Deux études prospectives, multicentriques, non comparatives :

Dans l'étude Shah *et al.*, l'implantation de la prothèse AXIOS était réalisée sous échoendoscopie dans le drainage transmural des collections de liquide pancréatique chez 33 patients avec pseudokyste pancréatique ou pancréatite nécrosante encapsulée/Walled-Off Necrosis (WON) de taille > 6 cm et composition liquidienne $> 70\%$. Le suivi était de 2 mois et 6 mois après le retrait de l'implant.

Dans l'étude Water *et al.*, 66 patients étaient implantés sous échoendoscopie (avec ou sans assistance par fluoroscopie) dont 46 patients avaient un WON (de composition non définie) et 15 patients avaient un pseudokyste pancréatique. Le suivi médian était de 32 jours.

- Deux études rétrospectives, une monocentrique et l'autre bicentrique, comparatives, non randomisées :

Une étude Mukai *et al.* rétrospective, monocentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques *versus* celles des stents métalliques (dont la prothèse AXIOS) chez 70 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie) ;

L'étude Siddiqui *et al.* rétrospective, bicentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi des stents plastiques, des stents métalliques biliaires et AXIOS chez 313 patients ayant exclusivement un WON (de composition non définie). Le suivi était de 6 mois.

Données spécifiques :

- L'étude Rinninella *et al.* rétrospective, multicentrique, qui porte sur 93 patients ayant un WON de plus de 6 cm. Le suivi moyen était de 320 ± 142 jours.

La Commission précise, dans son avis, les conditions de prescriptions et d'utilisation d'HOT AXIOS :

La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire incluant a minima un radiologue, un endoscopiste et un chirurgien. Le système HOT AXIOS doit être utilisé par des médecins :

- formés aux interventions biliopancréatiques en endoscopie, notamment à la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et à l'échoendoscopie.

- ayant réalisé une formation théorique et pratique à la technique d'implantation de HOT AXIOS sur des modèles animaux.

De plus, un compagnonnage est recommandé auprès d'un endoscopiste expérimenté lors des premières procédures (en général les 2 premières procédures).

La Commission a subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective bien conduite, réalisée avec HOT AXIOS dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de ce dispositif en conditions réelles d'utilisation au regard de l'efficacité et des complications après un suivi minimum de 3 mois.

- **Dans son avis du 09/10/2018 complétant l'avis du 5/12/2017**, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant concernant la référence de 20 mm (diamètre de la lumière) avec une ASA de niveau II par rapport aux prothèses plastiques dites « en double queue de cochon ».

HOT AXIOS en 20 mm correspond à l'ajout d'une taille de diamètre intraluminal de prothèse (stent) plus large visant à faciliter le drainage du contenu nécrotique et permettre une résolution plus rapide de la collection de fluide pancréatique.

Cette nouvelle référence est ajoutée aux références retenues dans l'avis du 05/12/2017.

La commission s'est prononcée sur la base six nouvelles études cliniques réalisées avec AXIOS ou HOT AXIOS dans des diamètres inférieurs à 20 mm

Aucune donnée clinique spécifique à HOT AXIOS dans un diamètre de 20 mm n'est disponible

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La nouvelle demande s'appuie sur des données nouvelles, non spécifiques de la référence faisant l'objet de la demande :

- Une étude monocentrique contrôlée, randomisée

- Une étude multicentrique, cas-témoin avec recueil rétrospectif des données
- Une étude monocentrique, non comparative avec recueil rétrospectif des données
- Une méta-analyse qui n'a pas été retenue
- L'agrément FDA selon la procédure 510(k)

Bang et al. (2019).⁶

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée chez 60 patients avec pancréatite nécrosante encapsulée (WON). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité des prothèses d'apposition luminale (LAMS) HOT AXIOS en comparant le nombre total de procédures requises pour atteindre le succès du traitement (absence de symptômes et résolution du WON au scanner à 6 mois) chez des patients traités par HOT AXIOS vs. stent plastique

Entre février 2016 et mars 2017, 80 patients ont été identifiés comme potentiellement éligibles et 60 patients atteints de WON ont été randomisés : 31 patients traités par HOT AXIOS (Ø lumière 15 mm) et 29 patients traités par pose d'un stent plastique. Tous les patients ont été suivis pendant une durée minimale de 6 mois.

Les critères d'évaluation secondaires étudiés étaient : le succès du traitement défini comme la résolution de la nécrose organisée au scanner associée à la disparition des symptômes au suivi à 6 mois, l'apparition d'événements cliniques indésirables et liés à l'endoprothèse, la résolution du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) pré-interventionnel, la durée de la procédure, la durée de séjour à l'hôpital, les réadmissions, les coûts globaux de traitement.

Résultats : Le nombre de procédures pour atteindre le succès du traitement n'est pas significativement inférieur dans le groupe HOT AXIOS. Il est de $2,8 \pm 1,2$ pour le groupe HOT AXIOS vs. $3,2 \pm 1,5$ pour le groupe stent plastique ($p=0,192$). Le succès du traitement a été atteint pour 29 (93,5%) patients dans le groupe LAMS et pour 28 patients (96,6%) dans le groupe stent plastique.

Cette étude est détaillée en Annexe.

Parsa. et al. (2020).⁷

Il s'agit d'une étude multicentrique (22 centres : Etats-Unis et Europe), cas-témoin avec recueil rétrospectif des données chez des patients atteints de WON. L'objectif de cette étude est de comparer les résultats obtenus avec 2 diamètres des prothèses d'apposition luminale (LAMS) 20mm vs.15mm.

Un appariement de 102 patients ayant été implantés avec HOT AXIOS diamètre 20mm (inclus entre mars 2017 - octobre 2018) avec 204 patients ayant été implantés avec une LAMS de diamètre 15mm (inclus entre avril 2014 - octobre 2018) a été effectué : 158 avec système d'électrocautérisation HOT AXIOS et 46 sans système d'électrocautérisation.

Concernant les caractéristiques de base des patients, l'étiologie la plus courante des WON est la pancréatite biliaire (39,2%) dans le groupe implanté avec une LAMS de 20 mm et la pancréatite alcoolique (37,7%) dans le groupe implanté avec une LAMS de 15 mm.

Le suivi moyen est de 5,8 mois dans les deux groupes ($2,7 \pm 2,6$ mois dans le groupe 20 mm et $7,3 \pm 9,5$ mois dans le groupe 15 mm).

La localisation des WON selon les groupes est la suivante :

Localisation (%)	LAMS 20 mm	LAMS 15 mm
Tête	6,9	11,8
Corps	53,9	60,3

⁶ Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut*. 2019;68(7):1200-1209. doi:10.1136/gutjnl-2017-315335

⁷ Parsa N, Nieto JM, Powers P, Mitsuhashi S, Abdelqader A, Hadzinakos G, et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic walled-off necrosis using 20-mm versus 15-mm lumen-apposing metal stents: an international, multicenter, case-matched study. *Endoscopy*. 2020;52(3):211-219. doi:10.1055/a-1096-3299

Queue	18,6	9,8
Extra-pancréatique	20,6%	18,1

Le groupe implanté avec une LAMS de 20 mm présente des collections de WON plus importantes par rapport au groupe implanté avec une LAMS de 15 mm (axe transversal : 118,2 vs 101,9 mm et axe antéropostérieur : 95,9 vs 80,1 mm respectivement).

On retrouve des WON étendus à la gouttière pariétocolique dans 28,4% et 22,1% des cas dans les groupes implantés avec des LAMS de 20 mm et 15 mm, respectivement, et une perturbation complète du canal pancréatique principal a été notée chez 12,0% et 8,1% des patients, respectivement. L'indication la plus courante de drainage dans les deux groupes est la douleur abdominale (54,9% vs 53,9% ; $p=0,87$).

Le critère de jugement principal est le succès clinique, défini comme la résolution du WON (<2 cm) sur l'imagerie transversale de suivi sans intervention supplémentaire.

Les autres critères étudiés sont le succès technique défini par un bon déploiement du stent (confirmé à l'endoscopie et à la radio) et les événements indésirables.

Résultats (intervalles de confiance non précisés) :

	LAMS 20 mm	LAMS 15 mm
<u>Succès technique (%)</u>	<u>99,0</u>	<u>100</u>
<u>Succès clinique (%)</u>	<u>92,2</u>	<u>91,7</u>

Les patients du groupe implanté avec une LAMS de 20 mm ont nécessité un nombre moins important de séances de nécrosectomie endoscopique directe pour atteindre le succès du traitement des WON que les patients du groupe implanté avec une LAMS de 15 mm (moyenne : 1,3 vs 2,1). La durée du séjour à l'hôpital est de 15,4 jours pour le groupe LAMS 20 mm et de 10,9 jours pour le groupe LAMS 15 mm.

Les taux de récurrence des WON nécessitant une réintervention sont de 7,8% avec des LAMS de 20 mm vs. 8,3% avec des LAMS de 15mm. Les types de réintervention entre LAMS de 20 mm et LAMS de 15 mm sont :

- nécrosectomie chirurgicale : 1,0% vs 0%
- mise en place d'endoprothèse endoscopique : 5,9% dans les deux groupes
- drainage percutané : 1,0% vs 2,5%.

Anderloni et al. (2018).⁸

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, non comparative. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des LAMS dans diverses situations d'utilisation.

Les données ont été recueillies rétrospectivement chez 46 patients implantés consécutivement dans un centre tertiaire pour le drainage transmural des collections des fluides pancréatiques (CFP), de la vésicule biliaire et de l'arbre biliaire entre mars 2014 et mars 2017.

Le critère de jugement principal n'est pas identifié. Les paramètres mesurés visent à déterminer :

- Le succès technique défini comme le placement correct des LAMS.
 - Le succès clinique défini selon les paramètres suivants :
 - Le succès du traitement complet des collections de fluide pancréatiques (CPF) et des symptômes du patient pour le drainage des CPF,
 - Les preuves radiologiques de la décompression de vésicule biliaire et le succès du traitement des symptômes cliniques pour la cholécystite,
 - La diminution de 50% ou plus du niveau de sérum bilirubine dans les 2 semaines suivant la procédure de drainage biliaire pour le canal biliaire non résécable et le cancer pancréatique.

⁸ Anderloni A, Leo MD, Carrara S, et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage by cautery-tipped lumen-apposing metal stent: exploring the possible indications. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):735-741. doi:10.20524/aog.2018.0299

Un total de 45 patients (20 hommes/25 femmes ; âge moyen : 69,6-14,2 ; intervalle : 37-90 ans) a été traité avec le placement d'une prothèse HOT AXIOS dont 19 patients pour des collections de fluides pancréatiques, 10 pour une cholécystite aiguë et 16 pour une obstruction biliaires distale.

Le succès technique a été obtenu chez 44 patients, un mauvais déploiement du stent chez un patient ayant reçu un LAMS pour obstruction biliaire a été rapporté.

Le succès clinique a été atteint chez 38 patients (86,4%) et des événements indésirables ont été rapportés chez 5 patients (11,4%)

Concernant les résultats chez les 19 patients ayant reçu HOT AXIOS pour le traitement de collections pancréatiques :

Les collections de ces patients étaient des pseudokystes chez 16 patients (84,2%) et des nécroses pancréatiques transmuraux chez 3 patients (15,8%). La taille moyenne des collections, mesurées par échoendoscopie était comprise entre 10,2 de 3,5 cm. La durée moyenne nécessaire au positionnement de l'endoprothèse a été de 2,6 à 1,57 min. Dans ces indications, le succès technique a été obtenu dans tous les cas. Aucun événement indésirable ne s'est produit au cours des procédures ou dans les 24h après le placement des endoprothèses.

Un patient est décédé deux jours après placement de l'endoprothèse en raison d'une insuffisance rénale liée à la pancréatite biliaire aiguë grave. Les 18 autres patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 426,5±234,8 jours (intervalle : 68-804).

Concernant l'efficacité clinique, le succès du traitement complet des CFP a été observé chez 15 patients (83,3%). Les 3 autres patients ont eu une résolution partielle de PFC (plus de 50% dans la taille) avec la résolution complète des symptômes.

Des retraits de stents ont été réalisés chez 17/18 patients, sans aucun événement indésirable.

Han et al. (2017), métaanalyse⁹

L'objectif de cette méta-analyse est d'évaluer le succès clinique, le succès technique, et les événements indésirables liés à l'emploi des prothèses d'apposition luminales (LAMS) dans le traitement des collections des fluides pancréatiques (CFP) et dans le drainage de la vésicule biliaire.

Les critères d'évaluation sont le succès technique (implantation réussie de l'endoprothèse) et le succès clinique (résolution des symptômes cliniques associée à une diminution de la taille des CFP objectivé par l'imagerie dans la prise en charge de pseudokystes pancréatiques (PP) ou de nécroses pancréatiques transmuraux (WON)) :

Parmi les 20 études incluses dans la méta-analyse, un total de 993 patients a bénéficié d'un traitement par drainage avec utilisation de LAMS. Deux cent quatre patients ont bénéficié d'un traitement par drainage de pseudokystes pancréatiques, 608 d'un drainage de WON, et 181 d'un drainage de la vésicule biliaire.

Toutes les études incluses ont été menées entre 2012 et 2016.

Seule 2 études pour un total de 113 patients (11,3%) concernent HOT AXIOS, les autres études concernent AXIOS, version antérieure du dispositif non évalué par la CNEDIMTS et non inscrit à la LPPR. Ces deux études sont l'étude Bang et al. (2019) décrite ci-dessus et l'étude Rinninella et al. (2015) décrite et prise en compte dans l'avis de la CNEDIMTS du 5 décembre 2017.

Cette métaanalyse n'est pas été retenue.

Aucune étude clinique spécifique de la référence faisant l'objet de la demande n'est fournie. L'intérêt avancé par le demandeur de cette nouvelle référence est, par l'augmentation de la

⁹ Han D, Inamdar S, Lee CW, Miller LS, Trindade AJ, Sejpal DV. Lumen Apposing Metal Stents (LAMSs) for Drainage of Pancreatic and Gallbladder Collections: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(9):835-844. doi:10.1097/MCG.0000000000000934

longueur du collier, de permettre le drainage des collections pour laquelle l'épaisseur combinée de la paroi du tractus gastro-intestinal et du pseudokyste est supérieure à 10 mm.

Par ailleurs, le demandeur apporte le résumé 510(k)¹⁰, K192043 émis par la FDA, qui stipule l'équivalence substantielle de l'implant HOT AXIOS de la référence faisant l'objet de la demande (15mm x 15 mm) avec la référence déjà commercialisée (15 mm x 10 mm). La différence entre ces deux références étant l'augmentation de la longueur du collier.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Bang et al. (2019).

Les résultats montrent des événements indésirables plus nombreux dans le groupe LAMS vs. stents plastiques (32,3% vs. 6,9%). Les événements indésirables intervenants plus de 3 semaines après la pose, un avenant au protocole a été ajouté entraînant un scanner à 3 semaines post-intervention suivi par le retrait du LAMS si WON avait été résolu.

Groupe HOT AXIOS :

Des effets indésirables liés à HOT AXIOS ont été rapportés chez 10/31 (32,2%) patients. 8/10 événements indésirables ont été observés dans les 5 premiers mois après le début de l'étude :

- 2 patients ont présenté un enfouissement de l'endoprothèse dans la paroi gastrique,
- 3 patients ont présenté un saignement grave du tractus gastro-intestinal nécessitant leur admission en unité de soins intensif et des transfusions sanguines à 3 (n=1) et 5 semaines (n=2) après l'implantation de la prothèse. Un scanner a confirmé un pseudo-anévrisme chez les trois patients. Les trois patients ont été traités par embolisation guidée par radiologie interventionnelle
- et 3 ont eu une sténose biliaire induite par la prothèse.

Tous les événements indésirables ont été observés à trois semaines ou plus après la procédure. Le protocole de l'étude a été modifié : un scanner est rajouté à 3 semaines dans le groupe HOT AXIOS, suivi du retrait de la prothèse si le WON est résolu.

À la suite de la modification du protocole de l'étude, 2 événements indésirables liés à l'endoprothèse ont été observés. L'un concernait la migration de la prothèse dans le tractus gastro-intestinal et l'autre concerne des saignements localisés dans la muqueuse gastrique lorsque le WON est proche de la pointe du système de pose d'électrocautérisation HOT AXIOS.

Groupe stent plastique :

Des effets indésirables liés aux stents ont été rencontrés chez 2 patients :

- 2 migrations des endoprothèses dans le jéjunum chez les deux patients.

Parsa. et al. (2020).

Le taux global d'événements indésirables est de 21,6% (n=22) dans le groupe implanté avec une LAMS de 20 mm et de 15,2% (n=31) dans le groupe implanté avec une LAMS de 15 mm.

Cinq saignements (4,9%) ont été rapportés dans le groupe 20 mm versus 7 (3,4%) dans le groupe 15 mm :

- Taux de saignements liés aux pseudo-anévrismes : 2,9% vs 2,5%
- Saignements non liés aux pseudo-anévrismes nécessitant une intervention et/ou une transfusion sanguine : 2,0% vs 1,0% .

¹⁰ Avis de la FDA du 26 août 2019, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?id=K192043> [consulté le 26 juin 2020]

Les taux d'infection, de migration du stent, d'occlusion du stent et de mauvais déploiement du stent sont comparables entre les groupes 20 mm et 15 mm (1,0% vs 1,5% ; 6,9% vs 6,4% ; 4,9% vs 3,9% ; 1,0% vs 0%; respectivement).

Aucun décès n'a été signalé dans l'ensemble de la cohorte.

Anderloni et al. (2018).

Des événements indésirables se sont produits chez deux patients (11,1%) dont une nouvelle survenue d'infection liée au dysfonctionnement et à la migration d'endoprothèse :

- Chez le premier patient, une occlusion d'endoprothèse par des débris nécrotiques 28 jours après que la procédure ait mené à l'infection de la CFP. Le patient a été traité par antibiotiques avec succès, suivis d'une nécrosectomie endoscopique en combinaison avec un drainage naso-kystique réalisé à travers la fistule créée précédemment par la LAMS.
- Chez le deuxième patient, l'infection s'est produite 31 jours après la procédure en raison de la migration du stent dans la cavité duodénale. Le patient a été traité par antibiotiques avec succès, suivis d'une nécrosectomie endoscopique en combinaison avec un drainage naso-kystique.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur depuis la dernière évaluation rapportent 45 événements en Europe et 217 événements dans le monde sur environ [REDACTED] unités vendues.

Le détail est rapporté ci-dessous :

Europe (dont France)	2018	2019	TOTAL
Nombre d'événements rapportés	11	34	45
Type d'événements rapportés			
Problème de positionnement de la prothèse	3	5	8
Migration de la prothèse	0	1	1
Déploiement prématuré de la prothèse	2	3	5
Problème de positionnement de la 1ère collerette	1	8	9
Problème de retrait du système de pose	2	2	4
Prothèse partiellement déployée	1	7	8
Problème lié aux composants périphériques	1	1	2
Echec de déploiement de la prothèse	2	4	6
Mauvaise utilisation du dispositif	0	7	7
Problème de déploiement de la 1ère collerette	1	5	6
Erreur d'utilisation du dispositif	0	6	6
Prothèse défectueuse	0	4	4
Obstruction de la prothèse	1	0	1
Système de mise en place endommagé	0	1	1
Détachement de la gaine	1	1	2
Echec de verrouillage de la prothèse	0	1	1
Interaction avec un autre dispositif	0	1	1
Intervention supplémentaire nécessaire	1	2	3

Europe (dont France)	2018	2019	TOTAL
Nombre d'événements rapportés	11	34	45
Type d'événements rapportés			
Echec de déploiement de la prothèse	0	1	1
Problème lié à la fonction d'électrocautérisation	0	2	2
Détachement de l'extrémité	1	0	1
Douleur abdominale	0	1	1
Péritonite	0	1	1
Décès	0	1	1
Gaine endommagée	0	1	1
Gaine pliée	0	1	1
Chirurgie	0	1	1
Revêtement de la prothèse défectueux	1	0	1

Monde (dont Europe)	2018	2019	TOTAL
Nombre d'événements rapportés	73	144	217
Type d'événements rapportés			
Problème de positionnement de la prothèse	23	41	64
Hémorragie du patient, perte de sang avec séquelles	7	0	7
Migration de la prothèse	5	16	21
Déploiement prématuré de la prothèse	9	9	18
Problème de positionnement de la 1ère collerette	9	21	30
Problème lié aux composants périphériques	8	3	11
Problème de retrait du système de pose	6	4	10
Prothèse partiellement déployée	2	14	16
Problème de déploiement de la 1ère collerette	4	11	15
Mauvaise utilisation du dispositif	4	15	19
Intervention supplémentaire nécessaire	7	12	19
Erreur d'utilisation du dispositif	0	17	17
Complications chez le patient	3	0	3
Détachement de l'extrémité	6	1	7
Echec de déploiement de la prothèse	4	7	11
Inconfort/douleur du patient	5	0	5
Obstruction de la prothèse	1	5	6
Déploiement difficile de la prothèse	2	9	11
Prothèse défectueuse	0	8	8
Patient Chirurgie	2	0	2
Problème lié à la fonction d'électrocautérisation	2	4	6
Interaction avec un autre dispositif	1	7	8
Hémorragie majeure	4	7	11
Chirurgie	0	11	11
Prothèse non visible sous échoendoscopie ou fluoroscopie	1	6	7
Difficulté de retrait de la prothèse	1	3	4
Perforation non vasculaire	1	0	1

Monde (dont Europe)	2018	2019	TOTAL
Nombre d'événements rapportés	73	144	217
Type d'événements rapportés			
Utilisation du produit dans les mauvaises indications	1	0	1
Système de mise en place endommagé	0	3	3
Surcroissance des tissus à l'intérieur de la prothèse	1	1	2
Infection	2	0	2
Détachement de la gaine	3	2	5
Echec de verrouillage de la prothèse	0	3	3
Déploiement prématuré de la 1ère collerette	0	4	4
Décès	4	3	7
Echec de déploiement de la prothèse	0	4	4
Problème lié aux préférences de l'utilisateur	1	1	2
Problème non lié au dispositif	0	4	4
Douleur abdominale	0	4	4
Fièvre	1	3	4
Hémorragie mineure	1	2	3
Système de mise en place non visible sous échoendoscopie ou fluoroscopie	0	1	1
Difficulté du système de mise en place à passer à travers la lésion	0	1	1
Gaine pliée	2	1	3
Nausée	1	0	1
Prothèse endommagée	1	0	1
Difficulté de retrait de la prothèse	1	0	1
Difficulté de progression du système de mise en place	0	1	1
Gaine pliée	1	1	2
Revêtement de la prothèse défectueux	2	0	2
Blessure non spécifiée ailleurs	1	1	2
Erosion	0	2	2
Séparation des matériaux de l'extrémité	2	0	2
Perforation	0	2	2
Gaine endommagée	0	2	2
Infection	1	1	2
Douleur	0	2	2
Echec de verrouillage/déverrouillage du cathéter dans la lésion	1	1	2
Sepsis	0	2	2
Emballage endommagé	1	1	2
Vomissement	1	1	2
Problème lié aux composants de la gaine	1	0	1
Fistule	1	0	1
Difficulté de verrouillage/déverrouillage du système de mise en place	0	1	1
Nausée	0	1	1
Anévrysme	0	1	1

Monde (dont Europe)	2018	2019	TOTAL
Nombre d'événements rapportés	73	144	217
Type d'événements rapportés			
Hématome	1	0	1
Composant manquant du packaging	0	1	1
Péritonite	0	1	1
Courant excessif pour la cautérisation	0	1	1
Echec de verrouillage/déverrouillage de la prothèse	1	0	1
Dispositif déplacé dans l'emballage	1	0	1
Pneumonie	1	0	1

Au total, trois nouvelles études ont été fournies, toutes non spécifique de la référence faisant l'objet de la demande. L'étude, randomisée (Bang et al. 2019) comparant HOT AXIOS aux stents plastiques dans le drainage des nécroses organisées ne met pas en évidence de différence en termes de succès clinique (résolution du WON au scanner et disparition des symptômes à 6 mois) entre les deux types de stents. L'autre étude comparative versée au dossier (Parsa et al. 2020) compare les diamètres des LAMS (20mm vs 15mm). Elle rapporte un succès clinique et une sécurité, comparables entre les prothèses HOT AXIOS de différents diamètres, avec un nombre moins important de séances de nécrosectomie endoscopiques directes nécessaires pour le traitement des WON lorsqu'une prothèse HOT AXIOS de 20 mm est utilisée. Cette étude comporte des limites notamment son caractère rétrospectif et les périodes différentes de recrutement des deux groupes.

La dernière étude non comparative (Anderloni et al. 2018) rapporte un succès complet du traitement chez 15 patients (83,3%) sur les 19 traités par HOT AXIOS pour le drainage de collection de fluide pancréatique. Les 3 autres patients ont eu une résolution partielle de CFP (plus de 50% dans la taille) avec la résolution complète des symptômes. Cette étude comporte elle aussi des limites méthodologiques notamment son caractère rétrospectif et monocentrique, non comparatif, les durées de suivi sont hétérogènes et non individualisées selon les indications.

Pour aucune de ces 3 études, la caractérisation de la collection pancréatique pour laquelle HOT AXIOS a été utilisé n'est précisée. En effet la commission dans ces derniers avis a conclu sur l'intérêt de HOT AXIOS dans les situations pour lesquelles les prothèses plastiques ne permettent pas un drainage suffisant, principalement du fait de la nature des collections à composante partiellement solide et nécrotique et ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Concernant la sécurité du dispositif, dans l'étude Bang et al., une différence significative du nombre d'événements indésirables liés au stent a été mise en évidence en défaveur du groupe HOT AXIOS (32,3% vs 6,9%). Tous les événements indésirables dans le groupe LAMS apparaissant à 3 semaines ou plus post-procédures, un avenant au protocole a été rédigé demandant la réalisation d'un scanner 3 semaines post-procédure pour vérifier la résolution du WON et le retrait du stent le cas échéant. Suite à cette modification du protocole, le nombre d'événements indésirables liés au stent est de 6,5% dans le groupe LAMS et de 6,9% dans le groupe stents plastiques. Dans l'étude de Parsa et al., les effets indésirables les plus fréquents sont de même nature que ceux décrits dans l'étude randomisée Bang et al., à savoir les saignements (12/53) et les migrations de stent (20/53). Enfin, l'étude Anderloni et al. évaluant la sécurité des LAMS HOT AXIOS, ne rapporte quant à elle pas de saignements ou de

migration de stent. Dans cette étude, 17/18 des LAMS implantés pour un drainage de pseudokystes ont été retirés (sans précision sur le délai post-intervention).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les pseudokystes du pancréas sont des collections de tissus, liquides, enzymes pancréatiques et sang. Au contraire des vrais kystes, les pseudokystes n'ont pas de paroi épithéliale propre

Un traitement du pseudokyste peut s'imposer lorsque les collections pancréatiques augmentent de taille, deviennent symptomatiques, se compliquent d'infection, de rupture ou hémorragie.

Les options thérapeutiques sont alors représentées par le drainage percutané sous contrôle radiologique, le traitement endoscopique (transmural ou transpapillaire) et le traitement chirurgical^{11,12,13}.

La chirurgie (avec dérivation ou résection pancréatique partielle) n'est toutefois réalisée qu'en dernier recours, dans des situations exceptionnelles ne relevant pas d'un drainage endoscopique.

En cas de nécrose pancréatique collectée/circonscrite (WON), une nécrosectomie peut être par ailleurs nécessaire, la partie non liquidienne étant plus difficile à drainer. Ce type de collection survient généralement après 4 semaines d'une pancréatite aiguë nécrosante.

Une variété de différentes prothèses^{14, 15} sont utilisées pour faciliter le drainage du pseudokyste pancréatique ou en cas de nécrose pancréatique circonscrite, dont les prothèses en plastiques (prothèses dites «en double queue de cochon») ou plus récemment les stents métalliques biliaires et les implants d'apposition luminale.

Depuis l'évaluation conduite par la CNEDimTS en 2017, de nouvelles recommandations précisent la place des implants d'apposition luminale dans la prise en charge des pseudokystes, ces recommandations sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

2018- ESGE	Recommandations européennes dans la prise en charge de la pancréatite chronique ¹⁶
Méthode : Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique de la littérature	ESGE recommande le traitement des pseudokystes liés à une pancréatite chronique si ils sont symptomatiques ou si ils présentent des risques de complications. Dans la prise en charge du pseudokyste, l'ESGE recommande un drainage par endoscopie plutôt que par voie percutanée ou par traitement chirurgical pour les pseudokystes non compliqués et accessibles par voie endoscopique. L'ESGE suggère l'utilisation de stents en plastique à double queue de cochon pour le drainage transmural des pseudokystes liés à une pancréatite chronique. Un stent métallique biliaire peut être envisagé si une deconnection canalaire pancréatique est exclue et sur une période de 6 semaines maximum.

¹¹ Recommandation de la SFED : Traitement endoscopique des pseudokystes pancréatiques. Décembre 2010.

¹² IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Pancreatology 2013;13(4):1-15.

¹³ Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2):153-199.

¹⁴ Allali A, Mosko J, May G and Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections: update and review of the literature. Clin Endosc. 2017; 50(2): 117-125.

¹⁵ Status Evaluation Report. Interventional EUS. Maple, John T. et al. Gastrointestinal Endoscopy. 2017; 85(3): 465-481

¹⁶ Dumonceau JM, Delhay M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. Endoscopy. 2019;51(2):179-193. doi:10.1055/a-0822-0832

2018- ESGE	Recommandations européennes dans la prise en charge de la pancréatite aigüe¹⁷
Méthode : Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique de la littérature	L'ESGE recommande le drainage endoscopique des WON (nécrose organisée) comme première méthode interventionnelle. En l'absence d'amélioration une nécrosomie endoscopique ou une chirurgie mini-invasive est préférable à une chirurgie ouverte. L'ESGE suggère l'utilisation de stents plastiques ou de LAMS pour le drainage endoscopique initial. L'ESGE souligne que les données à long terme sur les stents métalliques sont rares. Les stents métalliques d'apposition luminale doivent être retirés dans les 4 semaines pour éviter des effets indésirables liés au stent.

2018- Asian EUS group	Recommandations sur la gestion optimale des echoendoscopies interventionnelles¹⁸
Méthode : Recommandations d'un groupe d'experts et revue systématique de la littérature	Dans le drainage du pseudokyste pancréatique l'usage des prothèses métalliques n'est pas recommandé en dehors des essais de recherche clinique.

Ainsi, au vu des recommandations professionnelles, le drainage par stent métallique (LAMS) est une alternative au stent plastique dit « en double queue de cochon » considéré comme le traitement de référence dans la prise en charge de la nécrose collectée (WON) et du pseudokyste pancréatique, chaque fois qu'un drainage endoscopique est préconisé. Compte tenu des effets indésirables potentiels liés à ce type de stents, les recommandations internationales ne recommandent pas l'utilisation des stents métalliques dans le drainage du pseudokyste pancréatique. Dans le drainage de la nécrose organisée (WON), les recommandations internationales préconisent un retrait des stents métalliques au maximum 4 semaines post-intervention.

La Commission considère que les implants d'apposition luminale HOT AXIOS constituent une alternative aux prothèses plastiques dans la prise en charge :

- des pseudokystes de composition non exclusivement liquidienne pour lesquels des prothèses double queue de cochon sont jugées insuffisantes pour un drainage ;
 - des nécroses organisées (WON) dont la quantité de liquide est supérieure ou égale à 70%.
- En effet, dans le cas de collections avec tissu nécrotique, la prothèse HOT AXIOS pourrait faciliter le drainage du fait notamment de son large diamètre intraluminal, et en permettant d'éventuelles nécrosotomies endoscopiques si nécessaire.*

Au vu des nouvelles données disponibles, la commission recommande un retrait de l'implant au maximum 4 semaines post-intervention.

¹⁷ Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-546. doi:10.1055/a-0588-5365

¹⁸ Teoh A, Dhir V, Kida M, Yasuda I, Jin Z. D, Seo D. W et al. (2018). Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel. *Gut*, 67(7), 1209–1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314341>

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les nouvelles données fournies ne sont pas spécifiques de la référence faisant l'objet de la demande. Toutefois, la Commission a trouvé un intérêt à la référence d'HOT AXIOS avec une longueur de collier de 15 mm dans les indications actuellement définies pour la prothèse HOT AXIOS.

Les données nouvelles apportées confirment les données prises en compte par la commission dans son avis du 05 décembre 2017 en termes d'efficacité ; les complications rapportées mettent en évidence l'importance d'un retrait de l'implant pour limiter les complications après résolution du pseudokyste ou de la nécrose organisée (WON).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'évolution des pseudokystes se fait dans plus de 50% des cas vers la résorption spontanée au cours de pancréatite aiguë et dans 10-30% au cours de pancréatite chronique¹⁹.

Un pseudokyste qui ne se résout pas spontanément peut conduire à des complications sévères. Les complications quand elles surviennent, sont de type compression, hémorragie, rupture, ou infection. La rupture et l'hémorragie sont les premières causes de décès liées à un pseudokyste pancréatique.

Une pancréatite aiguë nécrosante peut être à l'origine d'une nécrose pancréatique collectée/cisconscrite (WON) et est potentiellement sévère. La surinfection de la nécrose est un facteur pronostic défavorable : 15-30% des patients avec nécrose surinfectées décèdent lors de l'évolution de la maladie.²⁰

Les pseudokystes pancréatiques et les nécroses organisées (WON) sont des pathologies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le pseudokyste pancréatique est une complication de 20% à 40 % des pancréatites chroniques et 10% à 20% des pancréatites aiguës^{21,22}.

La pancréatite chronique est une affection dont la prévalence est d'environ 120/100 000 habitants dans les pays européens, avec une incidence de l'ordre de 5 à 10 cas pour 100 000 habitants²³. Elle se définit comme une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose progressive du parenchyme pancréatique et entraînant, à la longue, une destruction plus ou moins complète de la glande pancréatique. Au stade initial, la maladie est caractérisée par des poussées de pancréatite aiguë, et par des douleurs récidivantes et chroniques qui représentent la principale traduction clinique de la maladie.

¹⁹ Lesur G., Levy P., Sauvanet A., Vilgrain V., Belghiti J., Bernades P. Natural history and therapeutic indications. Gastroenterol Clin Biol. 1994; 18(10):880-8.

²⁰ Da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. Br J Surg. 2014;101:65-79.

²¹ Spanier BW1, Dijkgraaf MG, Bruno MJ Best Pract Res Clin Gastroenterol. Epidemiology, a etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update 2008; 22(1):45-63.

²² Recommandations de la SFED. Traitement endoscopique des pseudokystes pancréatiques. Consensus en endoscopie digestive; 2010.

²³ Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2):153-199.

Les pseudokystes peuvent compliquer l'évolution d'une pancréatite chronique.

Au cours de la pancréatite aiguë dont l'incidence annuelle est de 13 à 45 cas pour 100 000 habitants dans le monde²⁴, la survenue de pseudokystes est plus rare, elle s'observe essentiellement au décours d'une pancréatite aiguë œdémateuse²⁵.

Des cas de pancréatites aiguës peuvent évoluer vers une nécrose pancréatique circonscrite/organisée (WON), collection bien délimitée contenant de la nécrose, et survenant généralement au moins 4 semaines après le diagnostic initial de pancréatite aiguë nécrosante²⁶.

04.2.3. IMPACT

Le besoin thérapeutique des patients est actuellement partiellement couvert par un drainage percutané ou de plus en plus souvent endoscopique *via* notamment des prothèses (généralement de type double queue de cochon) dont font état les recommandations.

Plus récemment, d'autres prothèses d'apposition luminale telles que HOT AXIOS sont disponibles dans l'indication spécifique du pseudokyste pancréatique ou WON²⁷.

Ce type de prothèse permet de répondre à des situations pour lesquelles les prothèses plastiques ne permettent pas un drainage suffisant, principalement du fait de la nature des collections à composante partiellement solide et nécrotique et ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité de la maladie et des alternatives limitées dans certaines situations, le dispositif HOT AXIOS a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient, comme pour les précédentes références de la prothèse inscrites à la LPPR, les indications suivantes : le système HOT AXIOS est indiqué pour faciliter le drainage endoscopique transgastrique ou transduodéal d'un pseudokyste pancréatique non exclusivement liquidien, ou d'une nécrose organisée dont la quantité de liquide est ≥ 70 %.

²⁴ IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology* 2013;13(4):1-15.

²⁵ Peter A Banks Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, Gregory G Tsiotos, Santhi Swaroop Vege, Acute Pancreatitis Classification Working Group, Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 2013;62:102–111.

²⁶ Peter A Banks Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, Gregory G Tsiotos, Santhi Swaroop Vege, Acute Pancreatitis Classification Working Group, Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 2013;62:102–111.

²⁷ Allali A, Mosko J, May G and Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections : update and review of the literature. *Clin Endosc.* 2017 Mar; 50(2): 117–125.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation et de prescription sont celles définies à la LPPR. Toutefois, la commission recommande de compléter l'encadrement défini à la LPPR en termes de suivi post-intervention (motion en caractères gras ci-dessous) :

La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire incluant *a minima* un radiologue, un endoscopiste et un chirurgien.

Le système HOT AXIOS doit être utilisé par des médecins :

- formés aux interventions biliopancréatiques en endoscopie, notamment à la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et à l'échoendoscopie.
- ayant réalisé une formation théorique et pratique à la technique d'implantation de HOT AXIOS sur des modèles animaux.

De plus, un compagnonnage est recommandé auprès d'un endoscopiste expérimenté lors des premières procédures (en général les 2 premières procédures).

Un contrôle par scanner est préconisé au plus tard 4 semaines après l'implantation, suivi d'un retrait de la prothèse si le pseudokyste/WON est résolu

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les prothèses plastiques de type « double queue de cochon », compte tenu du fait qu'il s'agit des implants de drainage utilisés en première intention.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne les limites des études mises en place pour appuyer la revendication de supériorité de HOT AXIOS par rapport aux prothèses plastiques. Toutefois, elle note que la mise à disposition de cette fonction de drainage du dispositif HOT AXIOS devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients, en particulier dans le cas de collections à composante partiellement solide et nécrotique.

Comme pour les précédentes références de la prothèse inscrites à la LPPR, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration importante du Service Rendu (ASA II) de la nouvelle référence de HOT AXIOS par rapport aux prothèses plastiques de type double queue de cochon.

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

Celles définies pour le dispositif HOT AXIOS dans son avis du 5 décembre 2017 : La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective bien conduite, réalisée avec HOT AXIOS dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de ce dispositif en conditions réelles d'utilisation au regard de l'efficacité et des complications après un suivi minimum de 3 mois.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible des patients susceptibles de recevoir HOT AXIOS correspond aux patients symptomatiques chez lesquels est réalisé un drainage de collection pancréatique dont la quantité de liquide est ≥ 70 % (à l'exclusion des collections purement liquidiennes).

En 2017, la Commission sur la base des données des actes classants au travers du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France avait estimé la population cible au maximum à 850 patients par an. Aucune nouvelle donnée épidémiologique ne permet d'actualiser cette estimation.

La population rejointe peut désormais être estimée par l'analyse de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO) dans les établissements publics et privés :

Les séjours pris en compte sont ceux au cours desquels ont été facturés une prothèse HOT AXIOS (code LPP 3135982). En 2019, on dénombre 760 patients ayant reçu une prothèse HOT AXIOS.

La population cible serait au maximum de 850 patients par an. A titre informatif, la population rejointe en 2019 était de 760 patients.

Référence	Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. <i>Gut</i>. 2019;68(7):1200-1209. doi:10.1136/gutjnl-2017-315335
Type de l'étude	Prospective monocentrique randomisée réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre février 2016 et mars 2017
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de traitement des prothèses HOT AXIOS et des stents plastiques pour le drainage des nécroses organisées (WON)
METHODE	
Critères de sélection	Ont été inclus : - Les patients présentant des nécroses pancréatiques (WON) diagnostiquées par imagerie, - Les patients présentant des antécédents documentés de pancréatite aiguë, - Les WON infectées suspectées ou confirmées et/ou les WON symptomatiques provoquant une douleur pancréatique persistante avec une nécessité de traitement hospitalier par utilisation de narcotiques oraux ou intraveineux au moins trois fois par jour, - WON objectivée par écho-endoscopique (EUS) et candidats à un drainage guidé par échoendoscopie. Ont été exclus : - Les patients de moins de 18 ans, - Les patientes enceintes, - Les patients contre-indiqués au drainage endoscopique : reconstruction de Billroth de type II, pontage gastrique, antécédent de maladie relative au pancréas, - Les WON non adhérent au tractus gastro-intestinal ou non accessibles pour un drainage endoscopique, - Patients présentant un antécédent de pose de cathéter de drainage percutané à demeure avant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique
Produits étudiés	HOT AXIOS (références non renseignées, diamètre de la lumière de 15 mm) vs. stents plastiques (en « double queue de cochon »)
Critère de jugement principal	Nombre total de procédures nécessaires pour atteindre le succès du traitement au suivi à 6 mois.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- succès du traitement (résolution des symptômes et de la nécrose organisée (WON) au scanner à 6 mois) - événements cliniques indésirables dont ceux liés à l'endoprothèse, - résolution du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) pré-interventionnel, - durée de la procédure, - durée de séjour à l'hôpital, - réadmissions, - coûts de traitement.
Taille de l'échantillon	Un calcul bilatéral de la taille de l'échantillon a été effectué pour détecter une différence de 1 dans le nombre total de procédures nécessaires pour réussir le traitement (En faisant l'hypothèse d'une supériorité d'HOT AXIOS : 1 procédure pour HOT AXIOS et 2 pour les stents en plastique). La taille de l'échantillon estimée pour mettre en évidence cette supériorité est de 58 patients (29 dans chaque groupe). Entre février 2016 et mars 2017, 80 patients ont été identifiés et 60 patients présentant un WON ont été randomisés (31 patients dans le groupe Hot Axios et 29 patients dans le groupe stent plastique). Tous les patients ont été suivis pendant une durée minimale de 6 mois.

	Description des 20 patients non randomisés : - 5 cas de WON non vus à l'endoscopie - 1 lésion kystique sur l'endoscopie - 6 cas de WON trop petits pour le drainage - 6 cas de collection nécrotique aigue - 2 cas pour lesquels la sécurité du drainage endoscopique n'était pas sure.			
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation par ordinateur et remis sous enveloppes scellées à l'investigateur. Les médecins pratiquant l'endoscopie n'étaient pas en aveugle compte tenu des différences entre les deux types de stents.			
Méthode d'analyse des résultats	Les données continues ont été exprimées sous la forme de moyenne et d'écart-type ou de médiane et d'écart interquartile et d'intervalles. Les données continues ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon. Les données catégorielles ont été exprimées sous la forme de fréquences et de pourcentages. Les données catégorielles ont été comparés à l'aide du test de Chi2 ou du test exact de Fisher. Une analyse de régression de Poisson a été effectuée pour identifier les facteurs liés au nombre de procédures exécutées pour le succès du traitement. Une analyse de régression linéaire multiple avec ajustement pour le regroupement possible des procédures chez les patients a été réalisée. Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter. p<0,05 est considéré comme statistiquement significatif et les tests bilatéraux ont été reportés afin de réaliser des comparaisons pour toutes les valeurs.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	N=60 (31 LAMS et 29 stents plastiques)			
Durée du suivi	6 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		HOT AXIOS (n = 31)	Stent plastique (n = 29)	p
	Age (années)			
	Moyenne (SD)	55,8 (15,6)	60,3 (13,0)	0,277
	Médiane	59	62	
	IQR	25	15	
	Intervalle	22–83	32–78	
	Genre n (%)			
	Femmes	11 (35,5)	13 (44,8)	0,460
	Hommes	20 (64,5)	16 (55,2)	
	Etiologie de la pancréatite aiguë n (%)			
	Alcool	9 (29,0)	5 (17,2)	0,453
	Calcul	6 (19,4)	10 (34,5)	
	Idiopathique	12 (38,7)	12 (41,4)	
	Autre*	4 (12,9)	2 (6,9)	
	Numération des globules blancs sériques (x10 ⁹ cellules/L)			
	Moyenne (SD)	11,2 (7,0)	11,3 (6,5)	0,840
	Médiane	9,9	8,2	
	IQR	6,1	8,2	
	Intervalle	2,9–33,0	4,3–31,3	
	Sérum albumine (g/dL)			
	Moyenne (SD)	3,1 (0,7)	3,1 (0,6)	0,813
	Médiane	3,1	3,0	
	IQR	0,8	0,8	
	Intervalle	1,8–4,4	2,1–4,5	
	SIRS avant la procédure n (%)	9 (29,0)	13 (44,8)	0,205
	Défaillance d'un organe avant la procédure n (%)	2 (6,5)	4 (13,8)	0,417
	Présentation clinique n (%)			
	Infection†	27 (87,1)	26 (89,7)	0,999

	<table><tr><td>Douleur</td><td>4 (12,9)</td><td>3 (10,3)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Classification ASA n (%)</td></tr><tr><td>II</td><td>13 (41,9)</td><td>12 (41,4)</td><td>0,918</td></tr><tr><td>III</td><td>17 (54,8)</td><td>15 (51,7)</td><td></td></tr><tr><td>IV</td><td>1 (3,2)</td><td>2 (6,9)</td><td></td></tr><tr><td>Unité de soins intensifs et réanimation n (%)</td><td>10 (32,3)</td><td>10 (34,5)</td><td>0,855</td></tr></table>	Douleur	4 (12,9)	3 (10,3)		Classification ASA n (%)				II	13 (41,9)	12 (41,4)	0,918	III	17 (54,8)	15 (51,7)		IV	1 (3,2)	2 (6,9)		Unité de soins intensifs et réanimation n (%)	10 (32,3)	10 (34,5)	0,855																														
Douleur	4 (12,9)	3 (10,3)																																																					
Classification ASA n (%)																																																							
II	13 (41,9)	12 (41,4)	0,918																																																				
III	17 (54,8)	15 (51,7)																																																					
IV	1 (3,2)	2 (6,9)																																																					
Unité de soins intensifs et réanimation n (%)	10 (32,3)	10 (34,5)	0,855																																																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>HOT AXIOS (n = 31)</td><td>Stent plastique (n = 29)</td><td>p</td></tr><tr><td>Succès du traitement n (%)</td><td>29 (93,5)</td><td>28 (96,6)</td><td>0,999</td></tr><tr><td colspan="4">Nombre total de procédures avant atteinte du succès n (%)</td></tr><tr><td>Moyenne (SD)</td><td>2,8 (1,2)</td><td>3,2 (1,5)</td><td>0,192</td></tr><tr><td>Médiane</td><td>2</td><td>3</td><td></td></tr><tr><td>IQR</td><td>1</td><td>2</td><td></td></tr><tr><td>Intervalle</td><td>2-7</td><td>2-7</td><td></td></tr></table>		HOT AXIOS (n = 31)	Stent plastique (n = 29)	p	Succès du traitement n (%)	29 (93,5)	28 (96,6)	0,999	Nombre total de procédures avant atteinte du succès n (%)				Moyenne (SD)	2,8 (1,2)	3,2 (1,5)	0,192	Médiane	2	3		IQR	1	2		Intervalle	2-7	2-7																											
	HOT AXIOS (n = 31)	Stent plastique (n = 29)	p																																																				
Succès du traitement n (%)	29 (93,5)	28 (96,6)	0,999																																																				
Nombre total de procédures avant atteinte du succès n (%)																																																							
Moyenne (SD)	2,8 (1,2)	3,2 (1,5)	0,192																																																				
Médiane	2	3																																																					
IQR	1	2																																																					
Intervalle	2-7	2-7																																																					
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<table><tr><td></td><td>HOT AXIOS (n = 31)</td><td>Stent plastique (n = 29)</td></tr><tr><td>Résolution du syndrome de réponse inflammatoire chronique 24 heures après traitement n (%)</td><td>4 (44,4)</td><td>9 (69,2)</td></tr><tr><td>Résolution des défaillances des organes 24 heures après traitement n (%)</td><td>1 (50,0)</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Moyenne (SD)</td><td>6,2 (9,0)</td><td>12,2 (21,1)</td></tr><tr><td>Médiane</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>IQR</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>Intervalle</td><td>0-38</td><td>0-103</td></tr><tr><td colspan="3">Evènements indésirables</td></tr><tr><td>Total</td><td>13 (41,9)</td><td>6 (20,7)</td></tr><tr><td>Lié au stent</td><td>10 (32,3)</td><td>2 (6,9)</td></tr><tr><td>Avant le changement du protocole²⁸</td><td>8 (25,8)</td><td>0</td></tr><tr><td>Après le changement du protocole</td><td>2 (6,5)</td><td>2 (6,9)</td></tr><tr><td>Clinique</td><td>3 (9,7)</td><td>4 (13,8)</td></tr><tr><td>0</td><td>21 (67,7)</td><td>18 (62,1)</td></tr><tr><td>1</td><td>8 (25,8)</td><td>9 (31,0)</td></tr><tr><td>2</td><td>0</td><td>2 (6,9)</td></tr><tr><td>3</td><td>2 (6,5)</td><td>0</td></tr><tr><td>Récidive de WON n (%)</td><td>1 (3,2)</td><td>0</td></tr></table>		HOT AXIOS (n = 31)	Stent plastique (n = 29)	Résolution du syndrome de réponse inflammatoire chronique 24 heures après traitement n (%)	4 (44,4)	9 (69,2)	Résolution des défaillances des organes 24 heures après traitement n (%)	1 (50,0)	1 (25,0)	Moyenne (SD)	6,2 (9,0)	12,2 (21,1)	Médiane	3	4	IQR		1	Intervalle	0-38	0-103	Evènements indésirables			Total	13 (41,9)	6 (20,7)	Lié au stent	10 (32,3)	2 (6,9)	Avant le changement du protocole ²⁸	8 (25,8)	0	Après le changement du protocole	2 (6,5)	2 (6,9)	Clinique	3 (9,7)	4 (13,8)	0	21 (67,7)	18 (62,1)	1	8 (25,8)	9 (31,0)	2	0	2 (6,9)	3	2 (6,5)	0	Récidive de WON n (%)	1 (3,2)	0
	HOT AXIOS (n = 31)	Stent plastique (n = 29)																																																					
Résolution du syndrome de réponse inflammatoire chronique 24 heures après traitement n (%)	4 (44,4)	9 (69,2)																																																					
Résolution des défaillances des organes 24 heures après traitement n (%)	1 (50,0)	1 (25,0)																																																					
Moyenne (SD)	6,2 (9,0)	12,2 (21,1)																																																					
Médiane	3	4																																																					
IQR		1																																																					
Intervalle	0-38	0-103																																																					
Evènements indésirables																																																							
Total	13 (41,9)	6 (20,7)																																																					
Lié au stent	10 (32,3)	2 (6,9)																																																					
Avant le changement du protocole ²⁸	8 (25,8)	0																																																					
Après le changement du protocole	2 (6,5)	2 (6,9)																																																					
Clinique	3 (9,7)	4 (13,8)																																																					
0	21 (67,7)	18 (62,1)																																																					
1	8 (25,8)	9 (31,0)																																																					
2	0	2 (6,9)																																																					
3	2 (6,5)	0																																																					
Récidive de WON n (%)	1 (3,2)	0																																																					
Effets indésirables	Groupe HOT AXIOS : Des effets indésirables liés à HOT AXIOS ont été rapportés chez 10/31 (32,2%) patients. 8/10 événements indésirables ont été observés dans les 5 premiers mois après le début de l'étude : - 2 patients ont présenté un enfouissement de l'endoprothèse dans la paroi gastrique, - 3 patients ont présenté un saignement grave du tractus gastro-intestinal nécessitant leur admission en unité de soins intensif et des transfusions sanguines à 3 (n=1) et 5 semaines (n=2) après l'implantation de la prothèse. Un scanner a confirmé un pseudo-anévrisme chez les trois patients. Les trois patients ont été traités par embolisation guidée par radiologie interventionnelle - et 3 ont eu une sténose biliaire induite par la prothèse.																																																						

²⁸ Tous les événements indésirables dans le groupe LAMS apparaissant à 3 semaines ou plus post-procédures un avenant au protocole a été rédigé demandant la réalisation d'un scanner 3 semaines post-procédures pour vérifier la résolution du WON et le retrait du stent le cas échéant

	Tous les événements indésirables ont été observés à trois semaines ou plus après la procédure. Le protocole de l'étude a été modifié : un scanner est rajouté à 3 semaines dans le groupe HOT AXIOS, suivi du retrait de la prothèse si le WON est résolu. À la suite de la modification du protocole de l'étude, 2 événements indésirables liés à l'endoprothèse ont été observés. L'un concernait la migration de la prothèse dans le tractus gastro-intestinal et l'autre concerne des saignements localisés dans la muqueuse gastrique lorsque le WON est proche de la pointe du système de pose d'électrocautérisation HOT AXIOS. Quatre événements cliniques indésirables non liés à l'implantation de Hot Axios ont été observés chez 3 patients. Groupe stent plastique : Des effets indésirables liés aux stents ont été rencontrés chez 2 patients : - 2 migrations des endoprothèses dans le jéjunum chez les deux patients. Toutes les endoprothèses migrées ont été récupérées par endoscopie à l'aide de forceps. Des événements cliniques indésirables non liés au stent ont été rencontrés chez quatre patients (1 saignement du tractus transmural, 3 événements respiratoires).
--	--