

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2020

Faisant suite à l'examen du 01/09/2 020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 01/09/2 020

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 22/09/2 020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 22/09/2 020

CONCLUSIONS**Allogreffe veineux saphène +2/+8°C BIOPROTEC**, allogreffe de veine saphène

Demandeur/Fabricant : BIOPROTEC (France)

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

Indications retenues :	- pontage artério-veineux pour hémodialyse - pontage en milieu infecté et /ou en l'absence de veine autologue
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Les implants de pontage, les allogreffes cryoconservées.
Amélioration du SR :	ASR V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	L'étude de Ziza et al/ bicentrique, avec collecte rétrospective des données incluant 111 patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade ischémie critique et bénéficiant d'un pontage fémoropoplité en dessous du genou ou d'un pontage fémoro-distal a été transmise.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Sans objet
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible des allogreffons de veine saphène conservés entre +2 et +8°C ne peut toutefois être estimée en l'absence de données épidémiologiques fiables. A titre informatif, la population rejointe des allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC augmente régulièrement depuis 2 014 et est estimée à 2 920 patients en 2 019.

Avis 2 définitif

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

Les caractéristiques dimensionnelles des allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC sont les suivantes :

- Forme : droite
- Longueur > 15 cm (longueur moyenne 28 cm)
- Calibre proximal : compris entre 4 et 10 mm inclus
- Calibre distal : compris entre 3 et 8 mm inclus.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

Conservation entre +2°C et + 8°C

Conditionnement primaire : Flacon transparent, hermétique, scellé (étiquette rouge), contenant une solution de conservation composée de chlorure de sodium 0,9 %, d'antibiotiques et d'un antifongique (colistine, clindamycine ¹, gentamicine, amphotéricine B). Le conditionnement primaire est stérile uniquement intérieurement.

Conditionnement secondaire. Pot blanc inviolable identifié comme le conditionnement primaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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

- Pontage artério-veineux
- Pontage en milieu infecté et/ou en l'absence de veine autologue

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les allogreffons vasculaires (artériels et veineux) cryoconservés et les prothèses synthétiques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

3^{ème} demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR

La dernière évaluation de l'allogreffe veineuse saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC par la Commission date du 16/06/2015². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'avis³ relatif au renouvellement d'inscription de l'allogreffe de veine saphène non cryoconservée BIOPROTEC visée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité

¹ L'ANSM a rendu un rapport d'évaluation favorable, le 22 janvier 2018, à une modification (remplacement de la lincomycine par la clindamycine) des solutions antibiotiques de conservation des prélèvements de veine saphène et de conservation des allogreffons veineux.

² Avis de la Commission du 16/06/2015 relatif aux allogreffes de veine saphène BIOPROTEC conservée entre +2°C et +8°C. HAS ; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/allogreffe_de_veine_saphene_conservee_16_juin_2015_4896_avis.pdf

³ Avis relatif au renouvellement d'inscription de l'allogreffe de veine saphène non cryoconservée BIOPROTEC visée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/11/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 29/07/2020]

sociale (Journal officiel du 15/11/2016). La date de fin de prise en charge est fixée au 15 septembre 2020.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet, s'agissant de tissus d'origine humaine.

La société BIOPROTEC dispose, pour les activités de préparation, conservation, distribution et/ou cession et pour ses activités d'importation/exportation dans la communauté Européenne de ses segments veineux d'origine humaine conservés entre +2°C et +8°C d'une autorisation unique⁴ n° BT/16/O/001, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le 8 mars 2016.

03.2. DESCRIPTION

Les allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC conservés entre +2°C et + 8°C sont constitués de segments veineux anastomosés entre eux par des points séparés de monofil. Les collatérales sont ligaturées et l'étanchéité d'éventuelles fuites assurées par des points de monofil. Le sens du flux est indiqué par une double boucle proximale et une simple boucle distale.

Ces allogreffons sont prélevées au bloc opératoire principalement sur donneur vivant ou lors d'un prélèvement multi-organe (PMO) ou prélèvement post-mortem (PPM)).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Restauration du flux circulatoire pour certaines revascularisations des membres inférieurs ou certains abords vasculaires d'hémodialyse.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 64, 08/08/2020), l'acte associé à l'implantation d'une allogreffe vasculaire est référencé sous le chapitre « 04.03. Actes thérapeutiques sur les artères » et sous le chapitre 04.05.08.02 « Création d'un accès vasculaire artério-veineux » .

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

La CNEDiMTS dans son avis général sur les allogreffes vasculaires, du 12 janvier 2010, avait recommandé une modification des modalités d'inscription des allogreffes vasculaires dans les indications suivantes : « pontage artério-veineux et pontage en milieu infecté et/ou en l'absence de veine autologue ». Cette évaluation reposait sur une analyse des dossiers déposés par les fabricants (ceux-ci ne comprenaient aucune donnée clinique propre à chaque banque) ainsi que sur la position de professionnels de santé.

⁴ Article L 1245-5 du code de la santé publique

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 12/01/2010⁵, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant et une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques (autogreffe et prothèses synthétiques) et par rapport aux descriptions génériques relatives aux allogreffes cryoconservées. Aucune donnée spécifique n'était disponible.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 16/06/2015, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant et une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques (implants de pontage) et par rapport aux descriptions génériques relatives aux allogreffes cryoconservées. Aucune étude clinique spécifique n'était disponible.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Huit études non spécifiques ont été fournies dans le dossier

- L'étude de Balaz⁶ et al comparative, monocentrique, non randomisée avec collecte rétrospective des données
- Les études d'Aavik⁷ et al in vitro, et de Spacek⁸ et al incluant 4 patients n'ont pas été retenues.
- Les études de Van Reedt⁹ et al, de De Leersnijder¹⁰ et al, , AAvik¹¹ et al, Matia¹² et al n'ont pas été retenues compte tenu de leur méthodologie (étude monocentrique, non comparative avec collecte rétrospective des données) et de leur caractère non spécifique.

L'étude de Balaz et al monocentrique, non randomisée, avec collecte rétrospective des données avait pour objectif de comparer les résultats de la thrombolyse chez des patients ayant une occlusion d'un pontage infrainguinal en allogreffes conservées à +4°C ou un greffon autologue. Tous les patients traités entre septembre 2 000 et janvier 2 014 avec une allogreffe conservée à +4°C étaient inclus ainsi que tous patients traités entre janvier 2012 et janvier 2 014 avec un greffon autologue.

Soixante et un patients ayant une ischémie aigue due à l'occlusion d'un pontage infrainguinal et ayant eu une thrombolyse étaient inclus : 35 patients avaient bénéficié d'une allogreffe conservée à + 4°C (32 patients avaient un pontage sous le genou) et 26 patients avaient bénéficiés d'une autogreffe (17 patients avaient un pontage sous le genou).

La durée médiane de suivi était de 18,5 mois (IQR 11 – 52).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement. Les taux de perméabilité secondaire à 6 mois et 12 mois après thrombolyse étaient respectivement de 44 ± 9 % et 32 ± 9 % dans le groupe allogreffes veineuses conservées à + 4°C et de 46 ± 10 % et 44 ± 9 % dans le groupe greffon autologue.

Les taux de sauvetage de membre à 1 mois, 6 mois et 12 mois après thrombolyse étaient respectivement de 83 ± 7 %, 72 ± 8 % et 63 ± 9 % dans le groupe allogreffe veineux conservé à + 4°C et de 91 ± 6 %, 76 ± 9%, et 65 ± 13 % dans le groupe greffon autologue.

A 30 jours, les événements rapportés étaient les suivants : 3 patients avaient une hémorragie majeure dans le groupe allogreffe et aucun dans le groupe autologue, 1 patient avait eu une fasciotomie dans le groupe allogreffe, une amputation majeure était rapportée chez 4 patients

⁵ Avis de la Commission du 12 janvier 2010 et avis du 6 avril 2010 modifiant l'avis du 12 janvier 2010, relatif aux dispositifs d'allogreffe vasculaire. HAS ; 2010. <http://www.has-sante.fr>

⁶ Balaz P, Wohlfahrt P, Rokosny S, Maly S, Bjorck M. Is It Worthwhile Treating Occluded Cold Stored Venous Allografts by Thrombolysis?. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(3):370-376.

⁷ Aavik A, Kibur RT, Lieberg J, Lepner U, Aunapuu M, Arend A. Cold-Stored Venous Allografts In Different Preserving Solutions: A Study On Changes In Vein Wall Morphology. *Scand J Surg.* 2019;108(1):67-75.

⁸ Composite venous allograft for femoro-pedal bypass grafting in critical limb ischaemia. Spacek M, Mitas P, Hruby J, Spunda R et al. *Cor et Vasa.* 2018 Jun; 60(3):e317-e320.

⁹ van Reedt Dortland RW, van Leeuwen MS, Steijling JJ, Theodorides T, van Vroonhoven TJ. Long-term results with vein homograft in femoro-distal arterial reconstructions. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5(5):557-564.

¹⁰ De Leersnijder D, Willocx P, Van Marck E, Vanmaele R. Venous homografts in infra-inguinal procedures: an eight years experience. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1992;33(6):633-640

¹¹ Aavik A, Lieberg J, Kals J, Pulges A, Kals M, Lepner U. Ten years experience of treating aorto-femoral bypass graft infection with venous allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(4):432-437.

¹² Matia I, Janousek L, Marada T, Adamec M. Cold-stored venous allografts in the treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(4):424-431

dans le groupe allogreffe et 1 amputation majeure dans le groupe greffon autologue. Deux décès étaient rapportés dans le groupe greffon autologue et aucune dans le groupe allogreffe. Un évènement cérébrovasculaire était rapporté dans le groupe greffon autologue.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- l'étude est monocentrique avec un recueil rétrospectif des données, ainsi que l'absence de randomisation
- Le faible nombre de patients inclus
- aucune hypothèse spécifique définie a priori,
- La comparaison étudiée au regard des recommandations de prise en charge : à l'étage sous inguinal le greffon veineux saphène est considéré comme le greffon de référence

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois nouvelles études cliniques spécifiques sont fournies :

- L'étude de Ziza¹³ et al/ monocentrique, avec collecte rétrospective des données incluant 118 patients ayant un pontage fémoropoplité en dessous du genou
- L'étude de Streichenberger¹⁴ et al/ n'a pas été retenue compte tenu de sa méthodologie (étude monocentrique, non comparative avec collecte rétrospective des données)
- Les études de Saba et al/ et de Lounes et al/ non publiées n'ont pas été retenues, seul un résumé étant fourni.

L'étude Ziza et al/, bicentrique avec collecte prospective des données, non comparative avait pour objectif d'évaluer à long terme les allogreffes de veines saphènes conservées entre + 2 et 8°C BIOPROTEC chez des patients bénéficiant d'un pontage fémoropoplité en dessous du genou ou un pontage fémorodistal et un ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade de l'ischémie critique¹⁵. Les greffons autologues n'étaient pas disponibles.

Le critère de jugement principal était l'absence d'évènement indésirable majeur et de décès post-opératoire à 1 an.

Entre novembre 2002 et aout 2013, 132 allogreffes de veines saphènes conservées entre + 2 et 8°C BIOPROTEC ont été utilisées. Dix patients ayant une ischémie aiguë et 4 patients ayant un anévrisme poplité asymptomatique n'étaient pas inclus dans l'étude.

Au total, 111 patients (âge moyen 75±12 ans, 76 (64 %) hommes, 118 revascularisations) étaient inclus. Cinquante-cinq allogreffons de veines conservés entre + 2 et 8°C BIOPROTEC étaient utilisées après échec d'un pontage ou d'un traitement endovasculaire.

Les indications de traitement étaient les suivantes :

- Douleur de décubitus (Rutherford 4) : 13 (11 %) cas,
- Troubles trophiques mineurs (Rutherford 5) : 81 (68,6 %) cas,
- Troubles trophiques majeurs (Rutherford 6) : 24 (20,3 %) cas.

La durée moyenne de suivi était de 34 ± 29 mois (1 – 113 mois).

- Absence d'évènement indésirable majeur et de décès post-opératoires à 1 an

Les taux d'absence d'évènement indésirable majeur et de décès post-opératoires sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Absence d'évènement indésirable majeur et de décès post-opératoire à 1 an

	1 an	3 ans	5 ans
Absence d'évènement indésirable majeur et de décès post-opératoires % (IC 95%)	64,9 [56,4 – 74,6]	42,7 [32,9 – 55,4]	27,9 [17,2 – 45,1]

¹³ Ziza V, Canaud L, Gandet T, et al. Outcomes of cold-stored venous allograft for below-knee bypasses in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62(4):974-983.

¹⁴ Streichenberger R, Barjoud H, Adeleine P, et al. Venous allografts preserved at 4 degrees C for infrainguinal bypass: long-term results from 170 procedures. *Ann Vasc Surg.* 2000;14(6):553-560

¹⁵ Ischémie critique était définie par l'association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil.

- Succès technique

Le taux de succès technique était de 98,3 % (116/118). Deux occlusions étaient rapportées durant les premiers jours.

- Mortalité

Le taux de mortalité à 30 jours était de 6,8 %. Huit patients étaient décédés à 30 jours : 3 suite à un infarctus du myocarde, 3 avaient une ischémie intestinale, 1 patient avait une infection pulmonaire, et un patient avait un choc septique due à une gangrène.

Seize patients étaient décédés durant le suivi. Les causes de décès n'étaient pas liées à l'allogreffe. Le taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans est décrit dans le tableau 2.

Tableau 2 : Taux de survie à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans

	1 an	3 ans	5 ans
Taux de survie % (IC 95%)	85,4 [79,0 – 92,3]	79,5 [71,6 – 88,4]	75,1 [65,8 – 85,7]

- Taux de réintervention

Le taux de réintervention à 30 jours était de 16,9 %. Vingt membres avaient nécessité une réintervention.

Une thrombose de l'allogreffe était rapportée chez 19 patients (16,1 %) : 10 étaient traitées par thrombectomie, 3 patients avaient nécessité une amputation majeure, 6 patients n'étaient pas traités (ces patients ont nécessité une amputation majeure à 3, 11, 6 et 40 mois).

Au cours du suivi, 30 réinterventions sur 26 membres étaient effectuées.

- Occlusion

Durant le suivi, une occlusion de l'allogreffe s'était produite dans 46 cas, 63 pontages étaient occlus.

- Amputation

Une amputation majeure était réalisée sur 30 membres au cours du suivi (33 amputations au total (28,0 %)). Les taux de survie sans amputation sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux de survie sans amputation à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans

	1 an	3 ans	5 ans
Taux de survie sans amputation % (IC 95%)	73,3 [65,3 – 82,2]	57,8 [48,1 – 69,4]	39,6 [28,4 – 55,2]

- Perméabilité primaire et secondaire

Les taux de perméabilité primaire et secondaire à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Taux de perméabilité primaire et secondaire à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans

	30 jours	1 an	3 ans	5 ans
Perméabilité primaire	83,5 ± 3,5 %	47,0 ± 5,2 %	26,2 ± 5,4 %	9,7 ± 4,7 %
Perméabilité secondaire	90,4 ± 2,8 %	58,3 ± 5,2 %	43,5 ± 5,9 %	24,4 ± 7,2 %

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- l'étude est monocentrique avec un recueil rétrospectif des données, exploratoire
- aucune hypothèse spécifique n'était définie,
- l'étude est non comparative sans critère décisionnel pré-établi,
- la multiplicité des critères de jugement.

Etudes en cours :

Deux études sont en cours :

- Une étude observationnelle, multicentrique, française avec collecte prospective des données et ayant pour objectif principal d'évaluer le taux de sauvetage du membre après traitement allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC chez des patients ayant une AOMI au stade ischémie critique et en l'absence de greffon autologue.
- Une étude française, avec collecte rétrospective des données ayant pour objectif de comparer les allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC aux implants synthétiques en PTFE chez des patients nécessitant une hémodialyse.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés dans les études cliniques sont détaillés dans le paragraphe 04.1.1.3 *Données spécifiques*.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données disponibles sont issues de la biovigilance. Selon le demandeur, entre janvier 2015 et décembre 2019, 11 317 allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC ont été implantés (France et International). Durant cette période, aucune déclaration de biovigilance n'a été rapportée.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 1 nouvelle étude relative allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC chez des patients ayant une AOMI au stade ischémie critique et bénéficiant d'un pontage fémoropoplité en dessous du genou ou d'un pontage fémorodistal a été fournie. Cette nouvelle étude ne remet pas en cause la précédente évaluation de la commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprenant notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse ;
- les techniques chirurgicales comprenant notamment les pontages avec des greffons veineux ou artériels et les pontages synthétiques.

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfice/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

- la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
- la longueur de la sténose/occlusion ;
- le nombre de lésions traitées.

Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :

- le diabète ;
- l'insuffisance rénale ;
- le tabac ;
- la sévérité de l'ischémie.

Pour les remplacements de vaisseaux de gros diamètre, il n'existe pas de greffon autologue adapté en dehors de situations exceptionnelles, notamment liées aux infections (autogreffes veineuses fémorales superficielles). En leur absence, les implants de pontage sont utilisés.

Pour les vaisseaux de petit diamètre tel qu'à l'étage sous inguinal, le greffon veineux saphène autologue est le substitut de référence. Le choix de l'implant est fonction de la qualité du capital veineux et du franchissement éventuel du pli du genou. Lors d'un pontage sous l'articulation du genou, le pontage veineux autologue est utilisé de préférence. Le choix reste ouvert pour les autres localisations anatomiques.

Lors de la création d'un abord vasculaire, la fistule artério-veineuse native doit être préférée par rapport aux implants synthétiques. Les implants de pontage en polyester ne sont pas utilisés en raison de leur mauvaise résistance à la ponction.

Concernant les alternatives, l'allogreffe a des indications spécifiques et exceptionnelles dans les infections notamment. Les xénogreffes¹⁶ ne sont pas utilisées en France¹⁷.

L'utilisation d'une allogreffe peut potentiellement engendrer un risque d'immunisation pour le système HLA. Les allogreffes doivent être utilisées avec précaution chez les malades susceptibles d'avoir une transplantation rénale.

La Commission estime que les allogreffes, et notamment les allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique chez les patients nécessitant un pontage artério-veineux pour hémodialyse et un pontage en milieu infecté et /ou en l'absence de veine autologue

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission confirme l'intérêt thérapeutique des allogreffons de veine saphène BIOPROTEC conservée entre +2°C et + 8°C dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Du fait de leur calibre plus petit que les autres allogreffes vasculaires, les allogreffes de veine saphène faisant l'objet de cette demande sont essentiellement utilisées lors de pontages artério-veineux pour hémodialyse ou dans certaines chirurgies de revascularisation ou de pontage des membres inférieurs.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu, et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seule la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an¹⁸.

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité²⁰.

- Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessite la mise en œuvre de techniques de suppléance de la fonction rénale par transplantation ou dialyse. Hormis quelques greffes préemptives (3 % des patients incidents), dans la majorité des cas, le traitement de première

¹⁶ Les xénogreffes ou hétérogreffes sont fabriquées à partir de tissus d'origine animale non viables, ou de dérivés rendus non viables.

¹⁷ Rapport évaluation des implants de pontage, avril 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/rapport_ep_implants_de_pontage_vd.pdf [consulté le 29/07/2020]

¹⁸ Argumentaire HAS - Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006. < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI_rap.pdf > [consulté le 24.05.13]

intention est l'épuration extra-rénale, par dialyse. Il existe deux méthodes d'épuration extra-rénale qui se distinguent par la technique : la dialyse péritonéale utilisant le péritoine comme membrane d'échange et l'hémodialyse utilisant une membrane artificielle et une circulation extracorporelle.

L'hémodialyse nécessite la mise en place d'un accès vasculaire pour hémodialyse : fistule artérioveineuse native qui constitue le traitement de première intention, pontages artérioveineux ou mise en place d'un cathéter veineux central tunnelisé. La mise en place d'un cathéter veineux central est réservée en recours¹⁹ en raison des risques importants d'infection et de thrombose.

La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance est de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 52 % à 5 ans, 33 % à 10 ans et 29 % à 12 ans. La médiane de survie est de 63,5 (62,8-64,2) mois toutes modalités de traitement confondues. La probabilité de survie des patients est fortement liée à l'âge (93 % à un an chez les moins de 65 ans contre 78 % chez les plus de 65 ans) et à l'existence de comorbidités (diabète, une ou plusieurs comorbidités vasculaires).

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et l'insuffisance rénale chronique sont des pathologies graves, susceptibles d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le rétablissement de la continuité vasculaire concerne des localisations anatomiques variées. Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques concernant celles relevant d'une allogreffe. En 2018, 2 625 greffons veineux ont été distribués.²⁰

04.2.3. IMPACT

Les allogreffes de veine saphène répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert. Les différentes options disponibles pour la reconstruction vasculaire ont chacune des avantages et des inconvénients à prendre en compte dans la décision au regard des caractéristiques anatomiques et du contexte clinique. Le stock d'allogreffes disponibles peut limiter leur utilisation.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'utilisation des allogreffes veineuses a un intérêt de santé publique compte tenu de son rôle dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade de l'ischémie critique et de l'insuffisance rénale chronique terminale qui sont des pathologies graves.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu par les allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C est suffisant pour son renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications revendiquées.

¹⁹ Xavier BERARD, Vincenzo BRIZZI, Sébastien DEGLISE Accès vasculaire pour hémodialyse. Collège français de chirurgie vasculaire, 2013.
http://www.cfcv.fr/site_des_reperes/BERARD%20BRIZZI%20DEGLISE%20RINCKENBACH%20Acc%C3%A8s%20vasculaires%20pour%20h%C3%A9modialyse.pdf

²⁰ Agence de biomédecine. Rapport annuel de biovigilance_2018. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_de_biovigilance_2018_vf_10.07.19.pdf

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux exigences réglementaires.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Sans objet

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les implants de pontage, les allogreffes cryoconservées.

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Les différents types de prothèses vasculaires actuellement disponibles en l'absence de greffon autologue sont les prothèses synthétiques, les allogreffes cryoconservées et les allogreffons traités selon le procédé BIOPROTEC.

Aucune étude n'a comparé les différents types de prothèses entre elles.

Les allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC sont conservés entre +2 et +8°C et sont prêts à l'emploi.

Néanmoins, en l'absence de données cliniques comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) des allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC dans les indications retenues, par rapport aux alternatives thérapeutiques (implants de pontage) et par rapport aux descriptions génériques relatives aux allogreffes cryoconservées.

Les différents types de prothèses vasculaires actuellement disponibles en l'absence de greffon autologue (prothèse synthétique, allogreffe cryoconservée et allogreffe traité selon le procédé BIOPROTEC) sont nécessaires pour répondre aux différentes situations cliniques et anatomiques.

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients nécessitant un pontage artério-veineux ou d'un pontage en milieu infecté et /ou en l'absence de veine autologue.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population susceptible de relever d'un allogreffe vasculaire.

La population cible a donc été estimée à partir du nombre d'allogreffes veineuses distribuées en France, soit 2 625 greffons veineux pour l'année 2018²¹. Sachant que pour un même patient, plusieurs greffons peuvent être nécessaires selon la configuration anatomique et le stock d'allogreffes disponibles, le nombre de patients ayant reçu une allogreffe veineuse en 2018 est inférieur à 2 625. Ce chiffre n'est pas spécifique des allogreffes de veine saphène.

A titre indicatif, le nombre d'allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC conservés entre +2°C et + 8°C posés entre 2014 et 2019 (d'après la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²²) est rapporté dans le tableau 5. La population rejointe des allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC T posé augmente régulièrement depuis 2014 (+ 160 % entre 2 014 et 2 019).

Tableau 5 : Nombre d'allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC (données PMSI)

Nombre de greffons posés	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Etablissements publics	433	453	666	804	941	1 294
Etablissements privés	688	767	946	1 181	1 412	1 627
Total	1 121	1 220	1 612	1 985	2 353	2 921
Evolution		+ 7,9 %	+ 32,1 %	+ 23,1 %	+ 18,5 %	+ 24,1 %

La population cible des allogreffons veineux saphène +2°C /+ 8°C BIOPROTEC ne peut toutefois être estimée en l'absence de données épidémiologiques fiables.

A titre informatif, la population rejointe des allogreffons de veine saphène BIOPROTEC conservés entre +2°C et + 8°C augmente régulièrement depuis 2014 et est estimée à 2 920 patients en 2019.

²¹ Agence de biomédecine Rapport annuel de biomédecine.fr/IMG/pdf/rapport_de_biovigilance_2018_vf_10.07.19.pdf

²² www.scansante.fr

biovigilance_2018.

<https://www.agence->