

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

AVIS DE LA CNEDiMts

16 mars 2021

*Faisant suite à l'examen du 02/02/2021, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 16/02/2021  
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16/03/2021. La CNEDiMts a adopté l'avis le 16/03/2021.*

### CONCLUSIONS

**ELLIPSYs**, système d'accès vasculaire destiné à la création percutanée d'une anastomose artériovoineuse par thermofusion

Demandeur : Avenu Medical, Inc. (Etats-Unis)

Fabricant : Healthlink Europe BV (Hollande)

Référence proposée par le demandeur : AMI-6005

Indications revendiquées :	Création d'un accès vasculaire pour hémodialyse chez les patients en insuffisance rénale, présentant un diamètre minimum de vaisseau de 2,0 mm et une distance de séparation entre l'artère radiale proximale et la veine perforante du coude à 1,5 mm au niveau du site de création de l'anastomose. L'intervention en percutané est indiquée en cas de risque d'échec (compte-tenu de l'état vasculaire et des comorbidités du patient) ou d'échec avéré de création d'une fistule artériovoineuse (FAV) chirurgicale radiale, dite de Brescia-Cimino (chirurgie de référence)
Service Attendu (SA) :	<b>Insuffisant</b>

Données analysées :	<p>Quatre nouvelles études spécifiques ont été retenues :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'étude française de faisabilité de Franco et al incluant 100 patients avec collecte prospective des données, monocentrique,</li> <li>- L'étude de Mallios et al, monocentrique avec collecte prospective des données et incluant 234 patients avec un suivi moyen de 302 jours (83 à 873 jours).</li> <li>- L'étude de Beathard et al multicentrique avec collecte rétrospective des données et incluant 105 patients,</li> <li>- L'étude française de Hebibi et al monocentrique, avec collecte rétrospective des données et incluant 34 patients avec un suivi moyen de 18 mois.</li> </ul>
---------------------	---

Avis 2 définitif

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

---

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

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

La référence proposée par le demandeur est la référence AMI-6005.

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le système ELLIPSYS se compose de :

- Un système d'accès vasculaire ELLISPYS (**référence AMI-6005**) ;
  - Cathéter d'énergie thermique : cathéter flexible, jetable, stérile, à usage unique ;
  - Aiguille d'accès vasculaire : aiguille télescopique jetable, stérile, à usage unique.

Un contrôleur de puissance (référence AMI-1001) uniquement compatible avec le cathéter ELLIPSYS. Ce dernier ne fait pas l'objet de la présente demande de remboursement

### 01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Création d'un accès vasculaire pour hémodialyse chez les patients en insuffisance rénale, présentant un diamètre minimum de vaisseau de 2,0 mm et une distance de séparation entre l'artère radiale proximale et la veine perforante du coude à 1,5 mm au niveau du site de création de l'anastomose. L'intervention en percutané est indiquée en cas de risque d'échec (compte-tenu de l'état vasculaire et des comorbidités du patient) ou d'échec avéré de création d'une fistule artérioveineuse (FAV) chirurgicale radiale, dite de Brescia-Cimino (chirurgie de référence) »

### 01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est la fistule artérioveineuse chirurgicale (FAV) chirurgicale radiale dite de Brescia –Cimino en alternative aux FAV chirurgicales proximales du membre supérieur (au niveau de l'artère brachiale) dans le cadre de l'hémodialyse chez les patients insuffisants rénaux.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription d'ELLIPSYS sur la LPPR

Une première demande d'inscription d'ELLIPSYS avait été examinée par la CNEDiMTS en septembre 2019<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 03 septembre 2019 relatifs à ELLIPSYS système d'accès vasculaire destiné à la création percutanée d'une anastomose artérioveineuse par thermofusion. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/ellipsys\\_03\\_septembre\\_2019\\_5905\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/ellipsys_03_septembre_2019_5905_avis_occultation.pdf)

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le DNV GL Presafe AS (n°2460), Norvège.

### 03.2. DESCRIPTION

Le système ELLIPSYS est destiné à la création percutanée d'une anastomose entre une artère et une veine dans le but d'obtenir un abord vasculaire dans le cadre d'une hémodialyse.

Il s'agit d'un système articulé sur cathéter, utilisé pour créer une anastomose vasculaire par voie percutanée entre des vaisseaux sanguins adjacents en utilisant un chauffage thermique en courant continu (CC).

Le système est constitué de 3 composants principaux :

- L'aiguille traversant ELLIPSYS est télescopique, jetable, stérile, à usage unique. Elle est utilisée pour transpercer la paroi interne d'un vaisseau vers un vaisseau adjacent. L'aiguille est munie d'un embout arrondi atraumatique que l'opérateur peut positionner contre la paroi du vaisseau adjacent avant de faire progresser l'aiguille. Elle est compatible avec un fil-guide de 0,14 pouce.
- Le cathéter ELLIPSYS : le cathéter d'énergie thermique est flexible, stérile, à usage unique et muni d'un élément chauffant. Il possède un diamètre (de lumière) de 0,17 pouce, utilisé pour suivre le trajet d'un fil-guide de 0,14, ainsi qu'une longueur de travail de 15 cm. Enfin, l'extrémité distale du cathéter possède un élément chauffant qui permet de produire un courant thermique continu, à l'origine de la création de l'anastomose.
- Le contrôleur de puissance ELLIPSYS (référence AMI-1001) est une console électronique portable comprenant une entrée d'alimentation secteur, l'électronique de commande interne, la connexion au cathéter et l'écran d'interface utilisateur. Il permet de convertir le courant d'entrée C.A. (courant alternatif) en courant C.C. (courant continu) vers l'élément chauffant du cathéter ainsi que la régulation en circuit fermé de la température de l'élément chauffant du cathéter à partir d'un profil de température généré par le système. Le contrôleur de puissance n'est compatible qu'avec le cathéter ELLIPSYS. **Le contrôleur ne fait pas l'objet d'une demande d'inscription sur la LPPR.**

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Création d'une anastomose vasculaire par voie percutanée entre des vaisseaux sanguins adjacents en utilisant un chauffage thermique en courant continu (CC).

### 03.4. ACTE(S)

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Libellé de l'acte proposé : « Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire, par thermofusion, sans pose d'endoprothèse et par voie percutanée. »

Les actes existant sur la CCAM sont les actes relatifs à la création d'un accès artérioveineux (avec ou sans : thromboendartériectomie de contiguïté) (04.05.08.02) :

- EZMA004 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct sans superficialisation veineuse, chez un sujet de moins de 20 kg,
- EZMA001 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct sans superficialisation veineuse, chez un sujet de plus de 20 kg,
- EZMA002 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct avec superficialisation veineuse, chez un sujet de moins de 20 kg
- EZMA003 : Création d'une fistule artérioveineuse pour accès vasculaire par abord direct avec superficialisation veineuse, chez un sujet de plus de 20 kg

- [EZCA003](#) : Pontage artérioveineux pour accès vasculaire, par abord direct.

ELLIPSYS ne doit être utilisé que par des médecins formés aux techniques interventionnelles. Il doit par ailleurs être utilisé sous guidage échographique et peut être utilisé sous anesthésie locale ou locorégionale selon les habitudes du praticien.

Le plateau technique comprend deux éléments nécessaires à la réalisation de la procédure :

- une table d'opération à bras ;
- un échographe.

L'acte relatif à l'utilisation du système ELLIPSYS concerne l'artère radiale proximale et la veine perforante du coude. Il ne peut pas être réalisé en bilatéral (bras droit et gauche) au cours de la même intervention.

Une anesthésie locale au site d'accès pourrait en principe être réalisée étant donné qu'il s'agit d'une ponction. Il est cependant préférable de faire une anesthésie locorégionale en utilisant la technique du bloc axillaire avec sédation car elle a un effet vasodilatateur, facilitant l'intervention et améliorant le confort du patient.

Le patient est considéré éligible à la réalisation de l'acte s'il répond à certains critères anatomiques à savoir :

- Diamètre des vaisseaux sanguins au site de l'anastomose > 2 mm ;
- Distance séparant l'artère radiale proximale de la veine perforante du coude < 1,5 mm.
- Matériel nécessaire à la réalisation de l'acte.

Le matériel nécessaire à la création d'une anastomose à l'aide du système ELLIPSYS est :

- Une aiguille de microponction correctement dimensionnée pour l'accès vasculaire (22 ga ou plus), le cas échéant ;
- Une gaine d'introduction transradiale (le cathéter ELLIPSYS a été conçu pour être utilisée avec la gaine d'introduction transradiale Glidegain Slender 6F de Terumo uniquement (min. 0,082 pouce de diamètre intérieur x 7 cm de long). Si une autre gaine est utilisée sa compatibilité doit être vérifiée avant l'emploi.
- Un fil-guide sans enrobage de 0,14 pouce.

- Description du geste technique

Le geste technique est réalisé sur un patient en décubitus dorsal, avec le bras en extension sur un table à bras dédié, sous anesthésie locorégionale. Les différentes étapes du geste technique sont détaillées ci-dessous :

- Une ponction échoguidée est réalisée au niveau d'une veine superficielle du coude c'est-à-dire qu'une aiguille est avancée tout au long de la veine perforante du coude sous guidage échographique jusqu'au croisement avec l'artère radiale proximale avant d'établir la première communication entre le système artériel et veineux par ponction directe de l'artère.
- Un guide de 0,14 pouces et un introducteur de gaine sont ensuite placés dans l'artère radiale proximale, à travers desquels est introduit le système ELLIPSYS et avancé jusqu'à l'extrémité proximale de l'artère radiale ;
- l'introducteur est ensuite retiré et le système est activé afin de pouvoir créer une anastomose par thermofusion de tissus des parois vasculaires ;
- Après retrait du système, il y a vérification sous échographie que la fistule artérioveineuse créée possède un flux systolo-diastolique suffisant au niveau de la veine perforante ;
- Une dilatation par ballonnet de la fistule créée est ensuite réalisée afin de faciliter sa maturation ;
- Le ballonnet est retiré après vérification que le débit finalement obtenu après dilatation avoisine les 600 ml/min ;
- Une compression manuelle sur le site de ponction est appliquée pendant 2 à 3 minutes avant de placer un pansement sec qui peut être retiré le lendemain de la procédure comme pour un simple prélèvement veineux.)

- Durées associées à la chaque étape

La totalité de la procédure peut être réalisée, sous guidage échographique, par un praticien (chirurgien vasculaire ou radiologue interventionnelle) et un assistant/interne pour le placement du guide. La procédure dure en moyenne 15-20 min. Les durées associées à chaque étape sont présentées ci-dessous :

- Vérification de l'anatomie et ponction échoguidée de la veine et passage de l'aiguille à travers la veine dans l'artère radiale proximale : 1-5 min ;
- Pose de l'introducteur de gaine, positionnement du cathéter et création de l'anastomose artérioveineuse : 3-5 min ;
- Dilatation par ballonnet de l'extrémité proximale de l'artère radiale, de l'anastomose et de la veine perforante du coude : 3-5 min.

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

##### 04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 03/09/2019, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant, sur la base de 3 études spécifiques d'ELLIPSYS :

- L'étude américaine de Hull<sup>2</sup> et *a/* avec collecte prospective des données, multicentrique, non randomisée et incluant 107 patients suivis à 12 mois,
- L'étude de Hull<sup>3</sup> et *a/* monocentrique, avec collecte prospective des données et incluant 26 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois,
- L'étude française de Mallios<sup>4</sup> et *a/* avec collecte prospective des données, monocentrique et incluant 34 patients avec un suivi moyen de 141 jours (53 – 229 jours).

##### 04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Neuf études spécifiques ont été fournies dans le dossier :

- L'étude française de faisabilité de Franco et *a/* incluant 100 patients avec collecte prospective des données, monocentrique,
- L'étude de Mallios<sup>5</sup> et *a/*, monocentrique avec collecte prospective des données et incluant 234 patients avec un suivi moyen de 302 jours (83 à 873 jours).
- L'étude de Beathard<sup>6</sup> et *a/* multicentrique avec collecte rétrospective des données et incluant 105 patients,
- L'étude française de Hebibi<sup>7</sup> et *a/* monocentrique, avec collecte rétrospective des données et incluant 34 patients avec un suivi moyen de 18 mois.
- L'étude de Franco et *a/* monocentrique avec collecte rétrospective des données avait pour objectif de comparer les critères hémodynamiques des patients éligibles à la création d'une fistule artérioveineuse par voie percutanée utilisant le système ELLIPSYS aux patients éligibles à la création d'une fistule artérioveineuse par chirurgie. Entre mai 2017 et

---

<sup>2</sup> Hull JE, Jennings WC, Cooper RI, Waheed U, Schaefer ME, Narayan R. The Pivotal Multicenter Trial of Ultrasound-Guided Percutaneous Arteriovenous Fistula Creation for Hemodialysis Access. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2018 ; 29(2) : 149-158.e5

<sup>3</sup> Hull JE, Elizondo-Riojas G, Bishop W, Voneida-Reyna YL. Thermal Resistance Anastomosis Device for the Percutaneous Creation of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis. J Vasc Interv Radiol. 2017 Mar ;28(3) :380-387. Thermal Resistance Anastomosis Device for the Percutaneous Creation of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2017 ; 28(3) : 380-7.

<sup>4</sup> Mallios A, Jennings WC, Boura B, Costanzo A, Bourquelot P, Combes M. Early results of percutaneous arteriovenous fistula creation with the Ellipsys Vascular Access System. J Vasc Surg. 2018 Oct ;68(4) :1150-1156.

<sup>5</sup> Mallios A, Bourquelot P, Franco G, Hebibi H, Fonkoua H, Allouache M, Costanzo A, de Blic R, Harika G, Boura B, Jennings WC. Midterm results of percutaneous arteriovenous fistula creation with the Ellipsys Vascular Access System, technical recommendations, and an algorithm for maintenance. J Vasc Surg. 2020 Dec;72(6):2097-2106.

<sup>6</sup> Beathard GA, Litchfield T, Jennings WC. Two-year cumulative patency of endovascular arteriovenous fistula. J Vasc Access. 2020 May;21(3):350-356

<sup>7</sup> Hebibi H, Achiche J, Franco G, Rottembourg J. Clinical hemodialysis experience with percutaneous arteriovenous fistulas created using the Ellipsys® vascular access system. Hemodial Int. 2019 Apr;23(2):167-172.

décembre 2017, 31 patients consécutifs (21 hommes, âge moyen 62 ans (53 – 81 ans), patients diabétiques 9 (28 %)) avec une FAV percutanée et 32 patients (20 hommes, âge moyen 62 ans (30 - 84 ans), patients diabétiques (19 (61 %)) avec une FAV chirurgicale radiocéphalique au poignet étaient inclus. Compte tenu du nombre de patients inclus, de la méthodologie de cette étude et du comparateur choisi (FAV chirurgicale radiocéphalique qui est l'accès vasculaire créée en première intention) cette étude n'a pas été retenue.

- La revue systématique de la littérature de Wee<sup>8</sup> et *al* avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des systèmes d'accès vasculaire destinés à la création percutanée d'une anastomose artérioveineuse chez des patients ayant une insuffisance rénale terminale. Les dispositifs utilisés étaient ELLIPSYS et EVERLINQ (création de la fistule grâce à une énergie de radiofréquence). Sept études incluant 300 patients étaient retenues. Trois études évaluaient le dispositif ELLIPSYS, ces 3 études ayant été retenues dans l'avis de la CNEDIMTS du 03 septembre 2019, cette méta-analyse n'a pas été retenue.

Les études américaines de Hull et *al* publiées en 2017 et 2018 et l'étude de Mallios décrites dans l'avis du 3 septembre 2019 relatif à ELLIPSYS ne seront pas à nouveau décrites dans cet avis.

● **L'étude de Franco<sup>9</sup> et *al*** avec collective prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de la création d'une fistule artérioveineuse percutanée. Entre Novembre 2018 et janvier 2019, parmi les 100 patients (67 hommes, âge moyen 61 ans (21 – 87 ans) consécutifs évalués, 63 patients étaient éligibles à la création d'une fistule artérioveineuse percutanée. Trente-sept patients étaient inéligibles :

- 15 patients (15 %) n'avaient pas de veines superficielles au niveau du coude ;
- 14 patients (14 %) avaient une artère radiale proximale trop petite, ou une veine perforante du coude trop tortueuse ;
- 8 patients (8 %) avaient une distance entre les deux vaisseaux cibles supérieure à 1,5 mm.

Une fistule artérioveineuse percutanée unilatérale était possible chez 26 patients (26%) tandis qu'une fistule artérioveineuse percutanée était possible dans les deux bras chez 37 patients (37%).

La création d'une fistule artérioveineuse radiocéphalique distale était possible pour 91 membres supérieurs (45 %), et était de 17% chez les patients de plus de 70 ans.

Parmi les 100 membres éligibles à une FAV percutanée, 30 (30%) étaient éligibles à une fistule artérioveineuse radiocéphalique.

● **L'étude de Maillos et *al*** monocentrique avec collecte prospective des données avait pour objectif de rapporter les résultats à moyen terme après création du FAV percutanée à l'aide d'ELLIPSYS. ELLIPSYS était utilisé en deuxième intention chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une FAV chirurgicale au poignet<sup>10</sup>.

Les patients ayant un traitement avec ELLIPSYS devaient avoir les caractéristiques suivantes : diamètre de l'artère radiale proximale  $\geq 2,0$  mm, diamètre de la veine perforante  $\geq 2,0$  mm, Diamètre entre l'artère radiale proximale et la veine adjacente  $\leq 1,5$  mm.

Entre mai 2017 et juillet 2019, 234 patients consécutifs (âge moyen 64 ans (25 – 92 ans), 148 hommes, 140 patients diabétiques) ayant une FAV percutanée créée avec ELLIPSYS étaient inclus. La durée moyenne de suivi était de 302 jours (83 – 873 jours).

#### Efficacité

- Taux de succès de la procédure

<sup>8</sup> Yan Wee IJ. *et al*. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the efficacy and safety of endovascular arteriovenous fistula creation. J Vasc Surg. 2020 ; 71(1) : 309 - 317

<sup>9</sup> Franco G, Mallios A, Bourquelot P, Hebibi H, Jennings W, Boura B. Feasibility for arteriovenous fistula creation with Ellipsys®. J Vasc Access. 2020 Sep;21(5):701-704

<sup>10</sup> Une FAV au poignet étaient réalisées chez les patients ayant des accès veineux et artériels adaptés et avec une maturation rapide



Le taux de succès de la procédure était de 232/234 (99 %). 137 (54 %) ont eu une dialyse. La durée moyenne de maturation était de 4 semaines (1 à 12 semaines).

– Perméabilité<sup>11</sup>

L'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire, de la perméabilité primaire assistée et de la perméabilité secondaire était respectivement de 54 %, 85 % et 96 %. Une angioplastie au niveau de l'anastomose ou de la veine perforante était réalisée chez 94 (35 %) patients.

– Débit

Le débit moyen (dernier suivi pour chaque patient) mesuré dans l'artère brachiale proximale : 923 ml/min (étendue : 425-1 440 ml/min). Une seule intervention pour la réduction du débit chez un patient présentant un gonflement du bras dû à l'occlusion d'un stent de veine sous-clavière préalablement placé.

### Sécurité

Aucun événement indésirable lié à la procédure n'était rapporté. Aucun patient n'avait une complication locale ou systémique. Trois patients avaient nécessité une conversion en fistule chirurgicale : 2 patients avaient une occlusion au niveau de l'anastomose ne pouvant pas être recanalisée. Une superficialisation de la veine et une difficulté de ponction étaient décrites chez 24 (11 %) patients.

❶ **L'étude française de Hebibi et al** monocentrique avec collecte rétrospective des données avait pour objectif de rapporter l'efficacité et de la sécurité après création d'une fistule artérioveineuse par voie percutanée avec ELLIPSYS chez des patients ayant une insuffisance rénale terminale. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Création d'une fistule artérioveineuse percutanée avec ELLIPSYS ;
- Diamètre de la veine cible  $\geq 2,0$  mm ;
- Diamètre de l'artère cible  $\geq 2,0$  m ;
- Vaisseaux cibles à moins de 1,5 mm l'un de l'autre ;
- Mauvais candidats pour fistule du poignet ;
- Patients avec création d'une fistule artérioveineuse percutanée après échec chirurgical.

Entre mai 2017 et novembre 2018, 34 patients étaient inclus. Le suivi moyen était de 14 mois (1 – 18 mois).

Les résultats de cette étude sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Succès de traitement	Effectif (34)
<b>Succès de canulation à deux aiguilles entre 10 jours et 6 semaines de suivi</b>	24
<b>Ponction à deux aiguilles de la veine céphalique</b>	9
<b>Combinaison de canulation de la veine céphalique médiane et de la veine cubitale médiane</b>	15
<b>Interventions additionnelles :</b>	
Non nécessaires	15 (44 %)
Nécessaires :	
Canulation en boutonnière établie dans les 4 semaines suivant le traitement	5
Ponction guidée par ultrasons lors des premières séances	6
Dilatation secondaire par angioplastie dans les 3 à 4 semaines suivant le traitement	12
Cerclage de la veine cubitale médiane pour augmenter le flux sanguin	1
Valvulotomie au moment de la création de la fistule	1
Conversion en fistule chirurgicale	2
Évènement indésirable grave lié à la création	0

Les limites de ces études sont les suivantes :

- l'étude est une étude monocentrique,
- le critère principal nécessaire à la formulation de l'hypothèse de l'étude n'est pas défini *a priori*,

<sup>11</sup> Perméabilité primaire : intervalle de temps s'écoulant entre la création de l'accès vasculaire et la première intervention visant à maintenir ou à rétablir la perméabilité ou le sacrifice de l'abord pour cause de thrombose (intervention free interval). Perméabilité primaire assistée : intervalle de temps s'écoulant entre la création de l'accès vasculaire et la survenue d'une thrombose en incluant les reprises chirurgicales ou endovasculaires pour maintenir la fonctionnalité d'un accès perméable.

- les critères d'inclusion ne permettent pas la mise en perspective avec l'indication revendiquée.

④ **L'étude de Beathard**<sup>12</sup> et al/ multicentrique (5 centres aux Etats-Unis), non randomisée avec collecte prospective des données avait pour objectif de rapporter la perméabilité cumulée<sup>13</sup> à 2 ans chez des patients ayant une FAV percutanée.

Tous les patients ayant une FAV percutanée créée à l'aide d'ELLIPSYS et ayant un suivi de 2 ans étaient inclus. Cent cinq patients (77 hommes, âge moyen 56,2 ans (30 – 80 ans)) étaient inclus dans l'étude.

Une FAV cliniquement fonctionnelle (FAV supportant une dialyse à 2 aiguilles) était rapportée chez 103 patients.

Une fistule mature (débit  $\geq$  500 ml/min et diamètre interne de la veine cible  $\geq$  4 mm : 98%

- Perméabilité

La perméabilité cumulée à 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois était respectivement de 96,1 %, 96,1 %, 95,0 %, 92,8 %, 92,8 %, 92,8 %, 91,6 % et 91,6 %.

Un échec de l'accès vasculaire était rapporté chez 8 patients (6 échecs tardifs survenant en moyenne après 317 jours suivant la création de la FAV).

- Mortalité

Dix-huit patients sont décédés (décès non liés à la procédure). La durée moyenne de la fistule était de 353 jours (étendue : 28-669 jours).

- Greffe rénale

Six patients (5,7 %) ont reçu une greffe rénale. La durée moyenne de la fistule était de 201 jours (étendue : 79-381 jours).

Un questionnaire de satisfaction était envoyé au patient. Compte tenu du faible taux de réponse (39 %) les résultats n'ont pas été rapportés.

L'étude de Béathard rapporte les résultats à 2 ans de l'étude Hull et al 2018. Les limites de cette étude reposent notamment sur l'absence de randomisation, le choix du comparateur (FAV radiocéphalique au poignet) qui est l'accès vasculaire à privilégier en priorité, le choix du critère de jugement principal non clinique (débit), les études retenues, non spécifiques des FAV radiocéphaliques, dans la méta-analyse servant à définir l'objectif de performance.

*Par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études spécifiques d'ELLIPSYS ont été retenues :*

- *3 études de cohorte, monocentriques : une étude de faisabilité avec collecte prospective des données incluant 100 patients, une étude avec collecte prospective des données incluant 234 patients avec un suivi moyen de 304 jours, une étude avec collecte rétrospective des données incluant 34 patients avec un suivi moyen de 14 mois.*
- *Les résultats à 2 ans de l'étude multicentrique, non randomisée, avec collecte prospective des données incluant 105 patients.*

*Les nouvelles études retenues non comparatives et les résultats à 2 ans de l'étude de Hull et al, ne répondent pas à la demande de la CNEDiMTS de disposer de données permettant de comparer les données obtenues avec les FAV percutanées créées avec ELLIPSYS aux FAV radio-céphaliques proximales au pli du coude par voie chirurgicale.*

<sup>12</sup> Beathard GA, Litchfield T, Jennings WC. Two-year cumulative patency of endovascular arteriovenous fistula. J Vasc Access. 2020 May;21(3):350-356

<sup>13</sup> Perméabilité secondaire ou cumulée : il s'agit de l'intervalle de temps s'écoulant entre la création de l'accès et le sacrifice de l'accès en incluant les reprises chirurgicales ou endovasculaires pour rétablir la fonctionnalité d'un accès thrombosé



### 04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

#### 4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés sont détaillés dans le paragraphe 04.1.1.2. *Nouvelles données non spécifiques.*

#### 4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, aucun événement indésirable lié au système ELLIPSYS n'a été rapporté dans le monde, depuis sa commercialisation en 2017.

### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 recours<sup>14</sup> en raison des risques importants d'infection et de thrombose.

Les fistules artérioveineuses natives sont le plus souvent radiocéphalique ou brachiocéphalique. Les FAV radiocéphalique au poignet constituent l'accès vasculaire de première intention<sup>15</sup>. La FAV doit être créée de préférence sur le bras non dominant. La création de ces FAV devra prendre en compte la qualité des veines et des artères, après un examen clinique et radiologique. Les FAV au bras présentent des complications plus fréquentes et notamment sont à risque plus élevées de thrombose précoce et d'absence de maturation.

ELLIPSYS permet de créer une FAV entre l'artère radiale proximale et une veine perforante du coude/pli du coude/veine communicante du coude.

Les complications des fistules artérioveineuses sont les thromboses, celles-ci peuvent être précoces (dans les 6 premières semaines suivant la création de la FAV), les défauts de maturation, les sténoses, le vol vasculaire et les anévrismes vasculaires.

Les sténoses peuvent se former au niveau de l'artère ou de la veine<sup>16</sup> mais apparaissent le plus souvent au niveau de l'anastomose artérioveineuse.

Les alternatives thérapeutiques pour le traitement des sténoses sont la chirurgie, la dilation (à l'aide d'un ballon nu ou d'un ballon à élution de principe actif), la mise en place d'une endoprothèse.

Les recommandations actuelles préconisent une intervention en cas de sténose > 50 % avec des conséquences hémodynamique<sup>17</sup>. Une angioplastie est indiquée en cas de sténose > 50 % de la veine de drainage ou de l'artère en association avec une anomalie clinique ou physiologique (réduction du débit, augmentation de la pression veineuse lors de séances...).

<sup>14</sup> 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](http://www.cfcv.fr/site_des_reperes/BERARD%20BRIZZI%20DEGLISE%20RINCKENBACH%20Acc%C3%A8s%20vasculaires%20pour%20h%C3%A9modialyse.pdf)

<sup>15</sup> Schmidli J. *et al.* Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2018 ; 55(6) : 757-818

<sup>16</sup> Luc Turmel-Rodrigues, Claude J. Renaud. *Diagnostic interventional radiology of arteriovenous accesses for hemodialysis.* Springer Verlag France. 2013

<sup>17</sup> Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, *et al.* EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ;22(Suppl 2) : ii88-117.

*Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place d'ELLIPSYS dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**La Commission considère qu'au vu des données disponibles l'intérêt d'ELLIPSYS ne peut être établi.**

## **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est généralement classée en 5 stades de sévérité ; le stade 5 correspond à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) défini par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>18</sup>.

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).

Les maladies cardiovasculaires représentent 24 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (13 %) et les cancers (10 %).

Entre 2002 et 2016, 9 628 décès (18 %) sont intervenus après arrêt de la dialyse, dans un délai médian de 7 jours après l'arrêt (écart interquartile : 4-16). Ainsi, pour 665 patients le décès est intervenu dans un délai de moins de 3 jours compatible avec un délai « normal » inter-dialytique. Pour ces patients, l'arrêt de dialyse ne peut donc être considéré comme la cause de décès.

Les patients décédés après arrêt de dialyse ont en moyenne 81 ans versus 77 ans chez ceux décédés sans interruption de traitement. Le motif d'arrêt de dialyse est renseigné dans plus de 90 % des cas : refus du patient de poursuivre la dialyse 15 %, complication médicale 57 %, les deux dans 8 % des cas, autre cause, 9 % des cas.

En 2016, 7 134 décès en dialyse ont été enregistrés pour 39 213 personnes-années à risque de décéder en dialyse.

*L'insuffisance rénale est une affection grave susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.*

### **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

Au 31 décembre 2018<sup>19</sup>, la prévalence globale de l'insuffisance rénale terminale était de 84 683 personnes en suppléance dont 46 872 en dialyse et 37 811 personnes porteuses d'un greffon rénal fonctionnel. Elle est 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Depuis 2012, l'écart entre les taux standardisés de prévalence de l'IRTT par dialyse et par greffe diminue, la prévalence de la greffe augmentant de +3% contre +2 % pour la dialyse, du fait de l'augmentation du nombre annuel de greffes et de la meilleure survie des greffés.

<sup>18</sup> Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1064297/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=13](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=13)

<sup>19</sup> Agence de biomédecine. Rapport annuel REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) 2016. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la Biomédecine; 2013. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.compressed.pdf>.

En 2016, 11 029 personnes (10 590 dialyses et 439 greffes rénales) ont commencé un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale (IRT) en France. L'incidence globale de l'IRTT qui était stable de 2009 à 2011, tendait à augmenter jusqu'en 2015, de 2,3 % par an, dans toutes les tranches d'âge au-dessus de 45 ans, a diminué de 2,4 % entre 2015 et 2016.

### **04.2.3. IMPACT**

ELLIPSYS répond à un besoin déjà couvert par les FAV chirurgicales.

### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

**L'intérêt d'ELLIPSYS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.**

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