

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

SINUS-XL FLEX

Endoprothèse veineuse auto-expansible

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 1er février 2022

Faisant suite à l'examen du 1er février 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er février 2022.

Demandeur : OPTIMED France (France)

Fabricant : OPTIMED medizinische Instrumente GmbH (Allemagne)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (Cf. [chapitre 1.2.](#))

Indications retenues	Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP \geq C3 ou score VCSS \geq 2) diagnostiquées dans un contexte de : <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique ; - Syndrome post-thrombotique ; - Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett ; - Ou toutes combinaisons des lésions précitées.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Endoprothèse SINUS-VENOUS
Amélioration du Service attendu	ASA V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	<p>Données non spécifiques :</p> <p>1 revue de la littérature a été retenue :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La revue de la littérature de Razavi et al, incluant 37 études et 2 869 patients.

Aucune étude spécifique au DM n'est fournie

Néanmoins, la Commission considère que les différences techniques entre les endoprothèses SINUS-VENOUS et SINUS-XL FLEX ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX pour les références de diamètres 14, 16 et 18 mm.

La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription de l'endoprothèse SINUS-VENOUS en faveur de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX pour les références de diamètres 14, 16 et 18 mm.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

Seules les références figurant dans le tableau [chapitre 5.1](#) sont retenues

– Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de SINUS-XL FLEX doit être réalisée par des médecins ayant l'expérience des techniques d'interventions vasculaires.

La sélection d'un stent de taille appropriée est essentielle.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable SINUS-XL FLEX est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#).

Études 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 de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX est estimée à 6 970 patients par an.

Pour information, la population rejointe est stable depuis 2018. Elle était de 490 patients environ en 2020.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	15
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	16
6. Amélioration du Service attendu	16
6.1 Comparateur retenu	16
6.2 Niveau d'ASA	17
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Références	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
7414-01-8040	14	40
7414-01-8060	14	60
7414-01-8080	14	80
7414-01-8100	14	100
7414-01-8120	14	120
7414-01-8150	14	150
7416-01-8040	16	40
7416-01-8060	16	60
7416-01-8080	16	80
7416-01-8100	16	100
7416-01-8120	16	120
7416-01-8150	16	150
7418-01-8040	18	40
7418-01-8060	18	60
7418-01-8080	18	80
7418-01-8100	18	100
7418-01-8120	18	120
7418-01-8160	18	160
7420-01-8040	20	40
7420-01-8060	20	60
7420-01-8080	20	80
7420-01-8100	20	100
7420-01-8120	20	120
7420-01-8150	20	150
7422-01-8060	22	60
7422-01-8080	22	80
7422-01-8100	22	100

Références	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
7422-01-8120	22	120
7422-01-8150	22	150
7424-01-8040	24	40
7424-01-8060	24	60
7424-01-8080	24	80
7424-01-8100	24	100
7424-01-8120	24	120
7424-01-8156	24	160

Les références en gras sont celles retenues par la Commission pour les indications considérées.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales symptomatiques de stade C3-C6 selon la classification CEAP (Clinique Étiologique Anatomique Physiopathologique) et/ou associées à une claudication veineuse causées par :
 - Une thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par thrombolyse locale ou pharmaco-mécanique ;
 - Un syndrome post-thrombotique ilio-fémoral ou ;
 - Un syndrome compressif de la veine iliaque (syndrome de Cockett, compressions tumorales, post-radiques, lésions traumatiques ou iatrogènes...).

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs proposés sont les autres endoprothèses veineuses nues, auto-expansibles disponibles sur le marché, utilisées dans les indications revendiquées.

1.4.3 ASA revendiquée

L'ASA revendiquée est une ASA de niveau V (absence d'amélioration du service attendu).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR du stent veineux auto-expansible SINUS-XL FLEX.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le DEKRA Certification GmbH (n°0124), Allemagne

3.2 Description

Le système SINUS-XL FLEX est un système d'endoprothèse vasculaire auto-expansible en nitinol. Le stent SINUS-XL FLEX est fourni prémonté sur un système de pose 10 French (Fr) inséré sur un guide de 0,89 mm (0,035 po). Il se compose :

- De l'endoprothèse nue auto-expansible SINUS-XL FLEX, en alliage de nickel titane (nitinol) avec un design à cellules ouvertes et des marqueurs en tantale intégrés à l'extrémité distale et à l'extrémité proximale ;
- Du système de pose 10 Fr composé d'un corps coaxial, comprenant un adaptateur en Y, une poignée proximale et une poignée distale. Il s'agit d'un système de pose classique de type « *over-the-wire pull-back* » avec une gaine extérieure tressée. Des marqueurs radio-opaques sont également placés sur l'extrémité distale de la gaine d'introduction.

Le stent SINUS-XL FLEX n'est pas repositionnable.

Par ailleurs, selon le demandeur, il existe une équivalence technique entre l'endoprothèse SINUS-VEINUS (qui a obtenu un avis favorable de la CNEDiMTS le 14/12/2021 avec un SA suffisant et un ASA V) et l'endoprothèse SINUS-XL FLEX.

Ci-dessous, le tableau comparatif des deux endoprothèses, fourni par la société OPTIMED.

Tableau 1 : Tableau comparatif technique des endoprothèses SINUS-VEINUS et SINUS-XL FLEX, fourni par le laboratoire OPTIMED

Conception et indication	SINUS-VEINUS	SINUS-XL FLEX	Évaluation comparative réalisée par la société OPTIMED
Indication			
Zone d'intervention	Veine iliaque + fémorale	Veine iliaque + fémorale + Veine cave	/
Indications revendiquées	Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales symptomatiques de stade C3-C6 selon la classification CEAP (Clinique Étiologique Anatomique Physiopathologique) et/ou associées à une claudication veineuse causées par : <ul style="list-style-type: none">- Une thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par thrombolyse locale ou pharmaco-mécanique ;- Un syndrome post-thrombotique ilio-fémoral ou ;- Un syndrome compressif de la veine iliaque (syndrome de Cockett, compressions tumorales, post-radiales, lésions traumatiques ou iatrogènes...).		Identique
Conception			
Diamètre	10, 12, 14, 16, 18 mm	14, 16, 18, 20, 22, 24 mm	/
Longueur	60, 80, 100, 120, 150 mm	40, 60, 80, 100, 120, 150, 160 mm	/
Matériau	Nitinol, selon la norme ASTM 2063	Nitinol, selon la norme ASTM 2063	Identique

Tube en nitinol	2,8 mm x 0,38 mm, selon la norme ASTM-F2633	2,8 mm x 0,3 mm, selon la norme ASTM-F2633	Comparable
Design	Conception hybride (composée de cellules fermées et de cellules ouvertes).	Conception à cellules ouvertes. Les deux extrémités sont composées d'une cellule fermée.	Comparable
Design des cellules	Cellules ouvertes, de sommet à sommet 12 à 16 cellules autour de la circonférence Hauteur des cellules 2,3 mm	Cellules ouvertes, de sommet à sommet 12 à 16 cellules autour de la circonférence Hauteur des cellules 2,25 mm	Comparable
Aire de la surface métallique	14 x 60 mm : 398 mm ²	14 x 60 mm : 398 mm ²	Identique
Caractéristiques			
Force radiale	14 mm : 0,31-0,33 N/mm	14 mm : 0,35-0,37 N/mm	Comparable
Finition de la surface	Électropolie	Électropolie	Procédure identique
Technique anti-jump	Fonction Anti-jump™	Fonction Anti-jump™	Identique
Système de pose	Système 10 French (3,38 mm)	Système 10 French (3,38 mm)	Identique
Résistance à la compression locale	14 mm : 2,0 N	14 mm : 2,0 N	Identique
Compression avec des plaques parallèles	14 mm : 5,5 N	14 mm : 4,8 N	Comparable
Température Af	24 - 32°C	24 - 32°C	Identique
Autre			
Marquage CE	11/2012	01/2014	-

3.3 Fonctions assurées

Après réalisation d'une angioplastie au ballonnet, l'endoprothèse auto-expansible SINUS-XL FLEX exerce une poussée radiale contre la surface luminale du vaisseau permettant la restauration et le maintien de la perméabilité.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, applicable au 09/12/2021 et 01/01/2022), les actes associés à la pose d'une endoprothèse dans l'extension d'indication sont référencés sous les chapitres « Désobstruction de veine du membre inférieur » et « Dilatation intraluminale de veine du membre inférieur ».

Code	Libellé
EGPF001	Recanalisation de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.
EGAF002	Dilatation intraluminale de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Six études non spécifiques sont fournies dans le dossier :

- L'étude de Guillen et *al* (2020)¹, monocentrique, avec collecte rétrospective des données, avait pour objectif de rapporter l'efficacité et les résultats cliniques associés à la pose d'une endoprothèse veineuse. Quarante-deux patients consécutifs ont été inclus entre mars 2012 et octobre 2017. Plusieurs endoprothèses ont été utilisées : PROTEGE, SINUS-XL FLEX et SINUS SUPERFLEX-365. Le nombre d'endoprothèses SINUS-XL FLEX utilisées n'était pas précisé. Compte tenu de la qualité méthodologique de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Menez et *al* (2019)², monocentrique, avec collecte rétrospective des données, avait pour objectif de proposer une échelle de gravité des lésions veineuses post-thrombotiques survenues après une thrombose veineuse profonde de la veine iliaque ou fémorale et de comparer les grades avant et après traitement chirurgical endovasculaire de ces lésions. Quatre-vingt-quinze patients consécutifs ont été inclus entre 2010 et 2015. Plusieurs endoprothèses ont été utilisées : ZILVER, SINUS-XL FLEX et WALLSTENT. Le nombre d'endoprothèses SINUS-XL FLEX utilisées n'était pas précisé. Compte tenu de la qualité méthodologique de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Sebastian et *al* (2020)³, multicentrique, internationale, avec collecte prospective des données, avait pour objectifs d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les résultats cliniques à court terme des endoprothèses veineuses en nitinol utilisées en pratique courante chez des patients présentant un syndrome post-thrombotique. Soixante patients consécutifs ont été inclus dans l'étude. La période de recrutement et le nombre d'endoprothèses SINUS-XL FLEX utilisées n'étaient pas précisés. Compte tenu de la qualité méthodologique de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.
- L'étude de Stuck et *al* (2018)⁴, multicentrique, avec collecte prospective des données, avait pour objectif d'étudier la perméabilité veineuse et les résultats cliniques après traitement endovasculaire de l'obstruction veineuse ilio-fémorale avec des endoprothèses en nitinol dédiées, chez des patients atteints de syndrome post-thrombotique (n=64) et chez des patients atteints de lésions non thrombotiques de la veine iliaque (n=29). Compte tenu de la qualité méthodologique de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.

¹ K. Guillen et al., « Endovascular Stenting for Chronic Femoro-Iliac Venous Obstructive Disease: Clinical Efficacy and Short-Term Outcomes », *Diagnostic and Interventional Imaging* 101, no 1 (janvier 2020): 15-23.

² Caroline Menez et al., « Endovascular Treatment of Post-Thrombotic Venous Ilio-Femoral Occlusions: Prognostic Value of Venous Lesions Caudal to the Common Femoral Vein », *Cardiovascular and Interventional Radiology* 42, no 8 (août 2019): 1117-27.

³ Tim Sebastian et al., « Early Clinical Outcomes for Treatment of Post-Thrombotic Syndrome and Common Iliac Vein Compression with a Hybrid Oblique Self-Expanding Nitinol Stent - the TOPOS Study », *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten* 49, no 4 (juin 2020): 301-8, <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000857>.

⁴ Anna K. Stuck et al., « Endovascular Treatment of Post-Thrombotic and Non-Thrombotic Iliofemoral Venous Outflow Obstructions with Self-Expanding Nitinol Stents », *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten* 47, no 4 (juin 2018): 319-25, <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000697>.

- L'étude de Van Vuuren et al (2017)⁵, monocentrique, avec collecte prospective des données, avait pour objectif de décrire les résultats cliniques et les taux de perméabilité, soit après mise en place d'une endoprothèse veineuse seule chez des patients atteints de lésions non thrombotiques de la veine iliaque (n=87) ou chez des patients atteints d'un syndrome post-thrombotique (n=196), soit après une procédure hybride combinant la mise en place d'une endoprothèse, une endophlébectomie et/ou une fistule artério-veineuse chez des patients atteints d'un syndrome post-thrombotique avec obstruction des veines fémorales communes (n=86). Compte tenu de la qualité méthodologique de cette étude, celle-ci n'a pas été retenue.
- La revue de la littérature de Seager et al (2016)⁶ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des endoprothèses veineuses dans le traitement des insuffisances veineuses chroniques associées à un syndrome post-thrombotique et à des lésions non thrombotiques de la veine iliaque. La période de recherche était comprise jusqu'au 2 juillet 2015. Seize études étaient retenues. Cette revue de la littérature n'a pas été retenue car la plupart des études retenues étaient incluses dans la méta-analyse de Razavi et al (2015)⁷, qui a été ajoutée.

Razavi et al, 2015

La revue de la littérature de Razavi et al avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des endoprothèses veineuses chez des patients ayant une obstruction veineuse ilio-fémorale. Cette revue de la littérature incluait 37 études (2 869 patients) : 1 122 patients atteints d'une obstruction non thrombotique, 629 patients atteints d'une thrombose aiguë et 1 118 patients atteints d'un syndrome post-thrombotique. La période de recherche était comprise jusqu'en mars 2015. La majorité des études étaient monocentriques et rétrospectives. La durée médiane de suivi était de 19 (10 – 50) mois pour les obstructions non thrombotiques, 17 (6 – 80) mois pour les thromboses aiguës et 15 (6 – 46) mois pour les syndromes post-thrombotiques. L'endoprothèse SINUS-XL FLEX a été utilisée dans une seule étude.

- Perméabilité

La perméabilité primaire à 1 an était de 96% (93-98% ; IC 95%) pour les compressions non thrombotiques, 87% (80-92% ; IC 95%) pour les thromboses aiguës et 79% (76-83% ; IC 95%) pour les syndromes post-thrombotiques.

La perméabilité secondaire à 1 an était de 99% (88-100% ; IC 95%) pour les compressions non thrombotiques, 89% (76-95% ; IC 95%) pour les thromboses aiguës et 94% (90-96% ; IC 95%) pour les syndromes post-thrombotiques.

Les principaux résultats sont synthétisés dans le tableau 2.

⁵ T. M. a. J. van Vuuren et al., « Editor's Choice - Reconstruction of the Femoro-Ilio-Caval Outflow by Percutaneous and Hybrid Interventions in Symptomatic Deep Venous Obstruction », *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 54, no 4 (octobre 2017): 495-503, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.023>.

⁶ M. J. Seager et al., « Editor's Choice-- A Systematic Review of Endovenous Stenting in Chronic Venous Disease Secondary to Iliac Vein Obstruction », *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 51, no 1 (janvier 2016): 100-120.

⁷ Razavi, Jaff, et Miller, « Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction » *Circ Cardio-vasc Interv* . 2015 Oct;8(10).

Tableau 2 : Principaux résultats de la revue systématique de la littérature de Razavi et al⁸

Pathologie	Nombre d'études	Évènement		Hétérogénéité dans les études		Biais de publication
		%	95% CI	I ² , %	P	P (test de Egger)
Succès technique						
Non thrombotique	6	96.4	94.1–97.8	0	NS	NS
Thrombose aiguë	13	94.2	90.9–96.3	0	NS	0.001
SPT*	12	94.1	91.4–96.0	0	NS	NS
Hémorragie majeure						
Non thrombotique	6	0.3	0–1.2	0	NS	0.01
Thrombose aiguë	11	1.1	0.3–2.6	0	NS	NS
SPT*	15	0.9	0.3–1.9	19	NS	<0.001
Embolie pulmonaire						
Non thrombotique	6	0.2	0–0.7	0	NS	0.008
Thrombose aiguë	11	0.9	0.1–2.3	0	NS	<0.001
SPT*	14	0.6	0.1–1.4	0	NS	<0.001
Mortalité péri-procédurale						
Non thrombotique	7	0.1	0–0.4	0	NS	0.004
Thrombose aiguë	13	0.7	0.1–1.8	0	NS	<0.001
SPT*	17	0.3	0.1–0.7	0	NS	0.02
Thrombose précoce						
Non thrombotique	6	1.0	0.2–2.3	0	NS	NS
Thrombose aiguë	13	6.5	3.2–11.0	48	0.03	0.003
SPT*	14	6.8	3.8–10.6	84	<0.001	NS
Soulagement complet de la douleur						
Non thrombotique	3	81.5	60.4–92.7	81	0.005	NS
Thrombose aiguë	1	100*	80.6–100*	±	±	±
SPT*	7	69.3	53.6–81.5	73	0.001	0.09
Résolution de l'œdème						
Non thrombotique	4	68.0	32.7–90.3	95	<0.001	NS
Thrombose aiguë	1	100*	83.2–100*	±	±	±
SPT*	7	63.6	45.1–78.8	83	<0.001	NS
Cicatrisation complète de l'ulcère						
Non thrombotique	5	81.1	73.9–86.7	0	NS	0.06
Thrombose aiguë

*SPT : Syndrome post-thrombotique

⁸ Razavi, Jaff, et Miller, « Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction » Circ Cardio-vasc Interv . 2015 Oct;8(10)..

4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à l'endoprothèse SINUS-XL FLEX n'est fournie.

Néanmoins, la Commission considère que les différences techniques entre les endoprothèses SINUS-VEOUS et SINUS-XL FLEX ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX pour les références de diamètres 14, 16 et 18 mm.

La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription de l'endoprothèse SINUS-VEOUS en faveur de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX pour les références de diamètres 14, 16 et 18 mm.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Aucune étude spécifique n'ayant été retenue, aucun événement indésirable ne peut être rapporté.

Matériorigilance

Tableau 3 : Résumé des données de matériorigilance

Monde	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Nombre total d'événements rapportés	0	0	1	0	0	0
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0	0	0,07	0	0	0
Cumul des événements	0	0	1	1	1	1
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)	0	0	0,03	0,02	0,02	0,02
Type d'événements rapportés						
Thrombose intra-endoprothèse	-	-	1	-	-	1

Selon le demandeur, entre 2016 et 2020, aucun cas de matériorigilance n'a été rapporté en France.

4.1.1.4 Bilan des données

Une étude a été retenue. Il s'agit de la revue de la littérature de Razavi et *al*, qui est une étude non spécifique, incluant 37 études et 2 869 patients.

La durée moyenne de suivi était de 19 (10 – 50) mois pour les obstructions non thrombotiques, 17 (6 – 80) mois pour les thromboses aiguës, et 15 (6 – 46) mois pour les syndromes post-thrombotiques.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

→ Thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë

La TVP se définit comme l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé le plus souvent au niveau des membres inférieurs : on distingue les TVP proximales (veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave) et les TVP distales (veines jambières : tibiale antérieure ou postérieure et fibulaire ; veines surales : veine soléaire et gastrocnémienne).

L'objectif⁹ du traitement anticoagulant est de bloquer l'extension du thrombus et d'empêcher sa migration pulmonaire. Il n'a pas d'effet sur la dissolution du thrombus. La désobstruction ilio-fémorale a pour finalité la diminution du SPT.

Lorsqu'une désobstruction ilio-fémorale est indiquée, les alternatives thérapeutiques pour la désobstruction veineuse ilio-fémorale en phase aiguë sont :

- La thrombolyse locale dirigée par cathéter qui consiste en l'infusion locale d'un traitement thrombolytique par l'implantation au sein du caillot d'un cathéter fenêtré ;
- La désobstruction pharmaco-mécanique qui consiste en une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus combinée à un traitement thrombolytique. Actuellement, la thrombolyse locale percutanée consiste en la combinaison d'un traitement thrombolytique local *in situ* conjointement à une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus ;
- L'angioplastie avec ou sans pose d'une endoprothèse.

En absence de signes d'ischémie^{10, 11} la désobstruction vasculaire n'est pas un traitement de première intention. Il est recommandé en première intention un traitement anticoagulant curatif seul. En cas d'absence d'amélioration symptomatique dans les 15 jours, malgré un traitement anticoagulant bien conduit et de critères de gravité (obstruction majeure, douleur, œdème), il est suggéré une désobstruction vasculaire interventionnelle pour certains patients sélectionnés présentant une TVP proximale, notamment les patients ayant une TVP ilio-fémorale aiguë symptomatique datant de moins de 7 à 14 jours. Dans cette situation, il est recommandé que la prise en charge soit faite dans des centres ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique (grade 1+). Il est recommandé que le traitement anticoagulant après la procédure soit le même qu'en l'absence de procédure (grade 1+), rassemblant une unité médicale spécialisée et une unité interventionnelle possédant des moyens appropriés avec une discussion individuelle dans chaque cas. Il est recommandé de discuter la durée du traitement anticoagulant indépendamment de la réalisation d'une procédure de désobstruction vasculaire (grade 1+).

En présence de signes d'ischémie, il est recommandé une revascularisation chez les patients présentant une thrombose ilio-fémorale ischémique avec mise en jeu de la vitalité du membre (grade 1+). Il est suggéré une revascularisation par cathéter dirigé ou pharmaco-mécanique en première intention ou, à défaut, une thrombectomie chirurgicale (grade 2+). En l'absence de possibilité de réaliser le traitement endovasculaire dans le centre, il est recommandé de transférer le patient dans des centres ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique (grade 1+).

⁹ Quéré I, Elias A, Maufus M, Elias M, Sevestre MA, Galanaud JP, Bosson JL, Bura-Rivière A, Jurus C, Lacroix P, Zuily S, Diard A, Wahl D, Bertolotti L, Brisot D, Frappe P, Gillet JL, Ouvry P, Pernod G. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV) [Unresolved questions on venous thromboembolic disease. Consensus statement of the French Society for Vascular Medicine (SFMV)]. J Med Vasc. 2019 Feb ;44(1) : e1-e47.

¹⁰ Ces recommandations sont issues d'une revue exhaustive et systématique de la littérature à l'aide, notamment, de méta-analyses. Enfin, un groupe de relecteurs indépendants et désignés par les sociétés savantes partenaires a été en charge de critiquer la version initiale du texte qui a ensuite été amendée avec les réponses aux commentaires et suggestions du groupe de relecteurs. Les recommandations ont été gradées selon la méthode « Grade ».

¹¹ 3 Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

Les sociétés savantes internationales¹² suggèrent, en cas d'indication à une désobstruction, la thrombolyse locale dirigée par cathéter locale et la désobstruction pharmaco-mécanique comme traitements de première intention. L'angioplastie avec ou sans stent peut être envisagée après thrombolyse dirigée par cathéter et désobstruction pharmaco-mécanique comme moyen de prévenir la récurrence et le SPT (AHA 2016) (classe IIb, niveau de preuve B).

→ Syndrome post-thrombotique (SPT)

Le SPT définit l'ensemble des manifestations cliniques d'insuffisance veineuse chronique consécutives à une TVP. Les moyens thérapeutiques sont essentiellement palliatifs et visent à améliorer le confort de vie et diminuer le risque de complications infectieuses, hémorragiques et d'impotence fonctionnelle.

En France, la prévention du SPT repose sur le port de bas jarrets (chaussettes) ou de bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville. Il est recommandé de les appliquer dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus si des symptômes persistent).

Les recommandations internationales de l'ESVS, l'ACR¹³ et la SVS/AVF, concernant le traitement du syndrome post-thrombotique et des lésions non thrombotiques de la veine iliaque (ou le traitement de l'obstruction veineuse profonde chronique), recommandent le stenting des veines ilio-fémorales associé à l'angioplastie :

- En cas de symptômes ou avec œdèmes non compensés par la contention ou pour les ulcères de jambes ;
- 6 mois après un épisode de TVP, en cas de symptômes persistants ;
- Ou après 3 mois d'anticoagulation seule, en cas de symptômes persistants.

Par rapport au traitement chirurgical, l'AHA¹⁴ estime que les niveaux de preuve concernant la chirurgie sont plus faibles que le traitement par voie endovasculaire (niveaux C et B respectivement). La SVS propose également un algorithme pour la prise en charge des ulcères veineux, plaçant la chirurgie en dernier recours après échec au traitement endovasculaire.

Par ailleurs, l'angioplastie par ballonnet seule, sans pose de stent, n'est pas recommandée dans la prise en charge des patients souffrant d'obstruction veineuse profonde chronique et la majorité des sociétés savantes préconisent l'association de l'angioplastie et du stenting.

→ Lésions non thrombotiques de la veine iliaque (obstruction veineuse profonde chronique)

Dans certains cas, la cause de l'obstruction de la veine n'est pas intraluminaire mais extrinsèque. Il existe également des syndromes spécifiques de compression de la veine iliaque causés par des lésions non thrombotiques de la veine iliaque (NIVL), comme le syndrome de Cockett (May-Thurner des anglo-saxons) au cours duquel la veine iliaque commune gauche est comprimée entre l'artère iliaque droite et le rachis.

¹² Farsad K, Kapoor BS, Fidelman N, Cain TR, Caplin DM, Eldrup-Jorgensen J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Iliofemoral Venous Thrombosis. J Am Coll Radiol. mai 2020 ;17(5) : S255-64

¹³ Expert Panel on Interventional Radiology, Farsad K, Kapoor BS, Fidelman N, Cain TR, Caplin DM, Eldrup-Jorgensen J, Gupta A, Higgins M, Hohenwarter EJ, Lee MH, McBride JJ, Minocha J, Rochon PJ, Sutphin PD, Lorenz JM. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Iliofemoral Venous Thrombosis. J Am Coll Radiol. 2020 May ;17(5S) : S255-S264.

¹⁴ Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, Gupta DK, Prandoni P, Vedantham S, Walsh ME, Weitz JI ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome : evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014 Oct 28 ;130(18) :1636-61

Les recommandations de l'ESVS (2015), recommandent chez les patients avec une obstruction ilio-cave ou ilio-fémorale clinique pertinente ou chez des patients avec des lésions symptomatiques non thrombotiques de la veine iliaque, l'angioplastie transluminale percutanée et la pose de stent avec des stents longs auto-expansibles.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'endoprothèse veineuse SINUS-XL FLEX, pour les références de diamètres 14, 16 et 18 mm, dans le traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP \geq C3 ou score VCSS \geq 2) diagnostiquées dans un contexte de :

- Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique ;
- Syndrome post-thrombotique ;
- Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett ;
- Ou toutes combinaisons des lésions précitées.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux manifestations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Le risque d'EP est beaucoup plus important en cas de TVP proximale que distale. L'EP est la conséquence de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des *thrombi* et est le plus souvent secondaire à une TVP (70%). Environ 50% des patients ayant une TVP proximale ont aussi une EP sur l'angioscanner pulmonaire mais cliniquement asymptomatique. En 2013, 15 501 décès ont été répertoriés avec une MTEV en France. Une embolie pulmonaire était renseignée dans plus de 80% des cas. En cas de TVP très proximale, impliquant un tronc collecteur, un syndrome obstructif à l'origine d'une claudication veineuse peut affecter jusqu'à 44% des patients après une TVP iliaque ou fémorale commune. Les signes du SPT sont consécutifs à une insuffisance veineuse et sont celles des stades C2 à C6 de la classification CEAP des affections veineuses chroniques. La complication la plus délétère du SPT est l'ulcère veineux. La clinique des lésions non thrombotiques de la veine iliaque est identique à celle de l'insuffisance veineuse chronique (classification CEAP 3-6), à savoir : œdème, rougeur, douleur, crampe, lourdeur, prurit de la jambe, pouvant aller jusqu'aux paresthésies et à l'ulcère.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente dont l'incidence globale en France est de 1,57 / 1 000 habitants / an¹⁵. D'après l'étude publiée par Santé Publique France, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une maladie veineuse thromboembolique en diagnostic principal ou associée dont 60 440 présentaient une EP¹⁶.

Après une TVP proximale des membres inférieurs, 20 à 40% des patients présenteront un SPT à 2 ans. L'incidence du SPT sévère qui inclut l'ulcère veineux est de 30% à 6 ans.

À ce jour, aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer précisément la population souffrant de lésions non thrombotiques de la veine iliaque.

¹⁵ Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

¹⁶ Maladie thromboembolique <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse/donnees/#tabs> (santé publique France)

4.2.3 Impact

L'endoprothèse SINUS-XL FLEX répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

SINUS-XL FLEX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur les lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP \geq C3 ou score VCSS \geq 2) diagnostiquées dans un contexte de :

- Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmaco-mécanique ;
- Syndrome post-thrombotique ;
- Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett ;
- Ou toutes combinaisons des lésions précitées.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription des références SINUS-XL FLEX en diamètres 14, 16 et 18 mm sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Pour ces références en diamètres 14, 16 et 18 mm, la Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Traitement des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP \geq C3 ou score VCSS \geq 2) diagnostiquées dans un contexte de :

- Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique ;
- Syndrome post-thrombotique ;
- Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett ;
- Ou toutes combinaisons des lésions précitées.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

Seules les endoprothèses dont les références figurent dans le tableau ci-dessous sont retenues par la Commission dans le cadre de la procédure d'inscription au remboursement.

Références	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
7414-01-8040	14	40
7414-01-8060	14	60
7414-01-8080	14	80
7414-01-8100	14	100
7414-01-8120	14	120
7414-01-8150	14	150

Références	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
7416-01-8040	16	40
7416-01-8060	16	60
7416-01-8080	16	80
7416-01-8100	16	100
7416-01-8120	16	120
7416-01-8150	16	150
7418-01-8040	18	40
7418-01-8060	18	60
7418-01-8080	18	80
7418-01-8100	18	100
7418-01-8120	18	120
7418-01-8160	18	160

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de SINUS-XL FLEX doit être réalisée par des médecins ayant l'expérience des techniques d'interventions vasculaires.

La sélection d'un stent de taille appropriée est essentielle.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable SINUS-XL FLEX est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes : « *champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins* ».

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁷.

6. Amélioration du Service attendu

6.1 Comparateur retenu

Conformément aux recommandations de la HAS, il est recommandé d'utiliser des endoprothèses veineuses auto-expansibles nues, dans les indications veineuses. Le comparateur pertinent retenu est l'endoprothèse SINUS-VEINUS, utilisée dans les indications retenues.

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6.2 Niveau d'ASA

Aucune étude ne compare l'endoprothèse SINUS-XL à l'endoprothèse SINUS-VENOUS utilisable dans les indications retenues. Il n'existe pas non plus d'étude comparative au traitement médical optimisé.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de l'endoprothèse SINUS-XL FLEX par rapport à l'endoprothèse SINUS-VENOUS.

7. Études 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux patients ayant des lésions veineuses obstructives (sténoses) et occlusives (occlusions complètes) ilio-fémorales unilatérales (vaisseaux de diamètre compris entre 10 mm et 20 mm) symptomatiques sévères (classe C de la classification CEAP \geq C3 ou score VCSS \geq 2) diagnostiquées dans un contexte de :

- Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique ;
- Syndrome post-thrombotique ;
- Syndrome compressif veineux tel que le syndrome de Cockett ;
- Ou toutes combinaisons des lésions précitées.

D'après l'étude publiée par Santé Publique France, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une MTEV en diagnostic principal ou associée dont 60 440 présentaient une EP. Le nombre de patients hospitalisés pour une thrombose veineuse profonde peut être estimé à 68 060 patients par an¹⁴. La thrombose est localisée dans les veines ilio-fémorales dans environ 25% des cas. Ainsi, 17 000 patients ont une thrombose veineuse profonde ilio-fémorale.

- Thrombose veineuse profonde aiguë ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique

Dans l'étude contrôlée randomisée ATTRACT¹⁸ comparant la thrombolyse locale dirigée par cathéter et la désobstruction pharmaco-mécanique au traitement standard avec un anticoagulant seul pour la prévention des TVP, une endoprothèse était implantée chez 39% des patients traités par thrombolyse

¹⁸ Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR, Jaff MR, Razavi MK, Kindzelski AL, Bashir R, Patel P, Sharafuddin M, Sichel MJ, Saad WE, Assi Z, Hofmann LV, Kennedy M, Vedantham S; ATTRACT Trial Investigators. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation*. 2019 Feb 26;139(9):1162-1173

locale ou pharmaco-mécanique. Par conséquent, le nombre de patients ayant une thrombose veineuse profonde aiguë (parmi les 17 000 patients ayant une TVP ilio-fémorale) ayant fait l'objet d'un traitement par une thrombolyse locale ou pharmacomécanique peut être estimé à 6 630 patients.

- Syndrome post-thrombotique

Le syndrome post-thrombotique est une complication de la TVP qui apparaît chez 20 à 40%¹⁹ des patients dans les 2 ans. Ce SPT est sévère chez 5 à 10% des patients.

Par conséquent, le nombre de patients ayant un SPT sévère et chez lesquels une endoprothèse pourrait être utilisée est compris entre 85 et 340 patients par an.

- Syndrome post-thrombotique compressif veineux tel que le syndrome de Cockett

Aucune donnée épidémiologique fiable n'est disponible.

À titre d'information, la population rejointe correspond aux patients ayant eu au moins un séjour au cours duquel un acte de recanalisation ou de dilatation des lésions des veines ilio-fémorales a été réalisé (EGPF001 et EGAF002).

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par acte classant entre 2018, 2019 et 2020 est décrite dans le tableau ci-dessous pour les actes suivants :

- EGPF001 : Recanalisation de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée
- EGAF002 : Dilatation intraluminale de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée.

Tableau 4 : Nombre d'actes de poses d'endoprothèses veineuses entre 2018 et 2020

Code	2018	2019	2020
EGPF001	217	209	169
EGAF002	265	280	312
Total	482	489	481

Ainsi, sur la période 2018-2020, le nombre de séjours au cours desquels un acte de recanalisation ou de dilatation intraluminale de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'une endoprothèse a été réalisé est stable et d'environ 490 par an.

La population cible de l'endoprothèse veineuse SINUS-XL FLEX est estimée à 6 970 patients par an.

Pour information, la population rejointe est stable depuis 2018. Elle était de 490 patients environ en 2020.

¹⁹ Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, Elias A, Fischer AM, Frappé P, Gendron N, Girard P,