

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****NITIDES****Endoprothèse périphérique à libération de
principe actif (sirolimus)**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 7 février 2023**

Faisant suite à l'examen du 31 janvier 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 février 2023.

Demandeur : ALVIMEDICA MEDICAL TECHNOLOGIES (France)**Fabricant** : CID S.p.A (Italie)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indication retenue	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Les données suivantes ont été retenues et analysées :

Données non spécifiques :La méta-analyse en réseau de Zhao *et al.* (2022) dont l'objectif était de comparer l'efficacité des différents traitements endovasculaires dans l'artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées.**Données spécifiques :**

- Le rapport final (résultats à 2 ans) de l'étude ILLUMINA prospective, multicentrique, à simple bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse NITIDES dans les lésions des artères fémoro-poplitées en Europe ;
- La publication de Steiner *et al.* (2022) portant sur les résultats à 2 ans de suivi de l'étude ILLUMINA.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NITIDES 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 NITIDES est estimée à partir de la population rejointe et est au maximum à 13 000 patients. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

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	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	15
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	15
6.1 Comparateurs retenus	15
6.2 Niveau d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
8. Durée d'inscription proposée	15
9. Population cible	16

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 2023

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 références proposées par le demandeur sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Références	Diamètre nominal du stent (mm)	Longueur déployée (mm)	Longueur du système de pose (cm)	Diamètre du vaisseau de référence (mm)
ICNI6020S	6,0	20,0	85	4-5
ICNI6040S	6,0	40,0	85	4-5
ICNI6060S	6,0	60,0	85	4-5
ICNI6080S	6,0	80,0	85	4-5
ICNI60100S	6,0	100,0	85	4-5
ICNI60120S	6,0	120,0	85	4-5
ICNI60150S	6,0	150,0	85	4-5
ICNI7020S	7,0	20,0	85	5-6
ICNI7040S	7,0	40,0	85	5-6
ICNI7060S	7,0	60,0	85	5-6
ICNI7080S	7,0	80,0	85	5-6
ICNI70100S	7,0	100,0	85	5-6
ICNI70120S	7,0	120,0	85	5-6
ICNI70150S	7,0	150,0	85	5-6
ICNI8020S	8,0	20,0	85	6-7
ICNI8040S	8,0	40,0	85	6-7
ICNI8060S	8,0	60,0	85	6-7
ICNI8080S	8,0	80,0	85	6-7
ICNI80100S	8,0	100,0	85	6-7
ICNI80120S	8,0	120,0	85	6-7
ICNI80150S	8,0	150,0	85	6-7
ICNI6020L	6,0	20,0	135,0	4-5
ICNI6040L	6,0	40,0	135,0	4-5
ICNI6060L	6,0	60,0	135,0	4-5
ICNI6080L	6,0	80,0	135,0	4-5
ICNI60100L	6,0	100,0	135,0	4-5
ICNI60120L	6,0	120,0	135,0	4-5
ICNI60150L	6,0	150,0	135,0	4-5
ICNI7020L	7,0	20,0	135,0	5-6
ICNI7040L	7,0	40,0	135,0	5-6
ICNI7060L	7,0	60,0	135,0	5-6
ICNI7080L	7,0	80,0	135,0	5-6
ICNI70100L	7,0	100,0	135,0	5-6
ICNI70120L	7,0	120,0	135,0	5-6
ICNI70150L	7,0	150,0	135,0	5-6
ICNI8020L	8,0	20,0	135,0	6-7
ICNI8040L	8,0	40,0	135,0	6-7
ICNI8060L	8,0	60,0	135,0	6-7
ICNI8080L	8,0	80,0	135,0	6-7
ICNI80100L	8,0	100,0	135,0	6-7
ICNI80120L	8,0	120,0	135,0	6-7
ICNI80150L	8,0	150,0	135,0	6-7

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indications suivante :

« Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est : « les autres endoprothèses à libération de substance active indiquées dans le traitement de l'AOMI symptomatique imputable à des lésions des artères fémoro-poplitées d'une longueur ≤ 14 cm : ZILVER PTX et ELUVIA ».

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau V est revendiquée par le demandeur.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par Istituto Superiore di Sanità (0373), Italie.

3.2 Description

Le dispositif NITIDES comprend :

- la plate-forme (stent métallique en nitinol) ;
- l'enrobage de carbone (CARBOFILM) recouvrant la totalité de la plate-forme ;
- le sirolimus, molécule anti-proliférative, associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne pour former l'AMPHILIMUS placé dans des rainures qui se situent sur la surface externe de la plate-forme ;
- un cathéter d'insertion du stent de type over-the-wire.

L'endoprothèse comprend 6 repères radio-opaques (3 sur chaque extrémité).

Le sirolimus associé à un mélange d'acide gras à longue chaîne est libéré progressivement (sur 90 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de $0,9 \mu\text{g}/\text{mm}^2$).

3.3 Fonctions assurées

NITIDES exerce une poussée radiale contre la surface luminale du vaisseau (effet de tuteur sur la paroi du vaisseau), restaurant la perméabilité. L'endoprothèse NITIDES, comporte une substance

immunosuppressive et antiproliférative (le sirolimus), qui vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néointimale intra-stent.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71, 03/12/2022), les actes associés à la pose d'une endoprothèse périphérique artériel sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur ».

Code	Libellé de l'acte
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle 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

Méta-analyse de Zhao *et al.* (2022)¹

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité des différents traitements endovasculaires dans l'artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées.

Méthode

Seules ont été incluses les études contrôlées randomisées comparant des traitements endovasculaires des artères fémoro-poplitées incluant les stents actifs, les ballons actifs, les stents nus, les stents inactifs couverts ou l'angioplastie transluminale percutanée et rapportant des résultats cliniques sur la perméabilité primaire et la revascularisation de la lésion cible (TLR).

Une revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 38 essais pour un total de 6 026 patients inclus : 1 264 patients (21,0%) traités avec un stent nu, 256 patients (4,2%) traités avec un stent inactif couvert, 1 715 patients (28,4%) traités avec des ballons à élution de paclitaxel, 482 patients (8,0%) traités avec un stent à élution de paclitaxel, 94 patients (1,6%) traités avec un stent à élution de sirolimus et 2 215 patients (36,8%) traités avec une angioplastie transluminale percutanée (PTA) à ballon nu.

Plusieurs critères de jugement principaux ont été définis à 6, 12 et 24 mois : la perméabilité primaire et la revascularisation de la lésion cible (TLR).

¹ Zhao S, Li L, Cui K. Network Analysis of Endovascular Treatment Strategies for Femoropopliteal Arterial Occlusive Disease. J Endovasc Ther 2022;Apr(8).

Résultats

– Perméabilité primaire

A 6, 12 et 24 mois, la perméabilité primaire des patients traités avec une PTA est significativement inférieure à celle des patients traités par les autres traitements endovasculaires.

A 12 mois, les stents nus semblent moins efficaces que les ballons actifs (OR= 0,58 ; IC95%: 0,33; 0,79) et que les stents à élution de paclitaxel (OR= 0,55 ; IC95% : 0,25; 0,99).

Les résultats de hiérarchisation des traitements endovasculaires (valeurs SUCRA) sont les suivants :

- la PTA est le traitement avec la probabilité la plus faible d'être efficace (SUCRA = 0 ; 0 et 0,2 à 6, 12 et 24 mois respectivement) ;
- les stents à élution de sirolimus sont le traitement avec la probabilité la plus élevée d'être la plus efficace à 6 mois (SUCRA = 91,7) ;
- les stents à élution de paclitaxel sont le traitement avec la probabilité la plus élevée d'être la plus efficace à 12 mois (SUCRA = 78,4) et 24 mois (SUCRA = 96,5).

– Revascularisation de la lésion cible (TLR)

La PTA a été associée à un risque de TLR plus élevé par rapport à toutes les autres stratégies thérapeutiques à 6, 12 et 24 mois.

Les résultats de hiérarchisation des traitements endovasculaires (valeurs SUCRA) sont les suivants :

- les stents à élution de sirolimus sont le traitement avec la probabilité la plus élevée d'être la plus efficace peu importe le délai (SUCRA = 90,3 ; 71,3 et 82,1 à 6, 12 et 24 mois respectivement) ;
- la PTA est le traitement avec la probabilité la plus faible d'être efficace (SUCRA = 13,4 ; 1,3 et 0,3 à 6, 12 et 24 mois respectivement) ;
- à 6 mois, les stents à élution de paclitaxel ont une probabilité plus faible d'être efficace (SUCRA = 13,5) par rapport à 12 mois (SUCRA = 66,8) et 24 mois (SUCRA = 54,2) ;
- les stents nus ont une meilleure probabilité d'être efficace à 6 mois (SUCRA = 73,5) par rapport à 12 mois (SUCRA = 33,5) et 24 mois (SUCRA = 46,1).

Cette méta-analyse en réseau rapporte, selon les critères de jugement clinique et angiographique, que les stents à élution de principe actif ont la plus grande probabilité d'être le traitement le plus efficace et que les stents à élution de sirolimus semblent présenter une plus grande probabilité d'être efficace à 6 mois que les stents à élution de paclitaxel. Néanmoins, ces résultats sont difficilement interprétables au vu des nombreuses limites :

- *un biais de sélection important : certaines études incluses dans la méta-analyse ne respectent pas les critères de sélection (absence de données sur un des critères de jugement) ;*
- *une absence de critère de jugement documentant la sécurité ;*
- *une absence d'évaluation de la qualité et de la certitude des résultats (comparaisons directes et indirectes) selon une méthode type GRADE ;*
- *l'hypothèse de transitivité n'a pas été vérifiée ;*
- *les données portant sur les stents à élution de sirolimus ne proviennent que de 3/38 études datant respectivement de 2002, 2005 et 2006 et les résultats de perméabilité primaire à 12 et 24 mois n'étaient pas disponibles dans les études sélectionnées.*

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Le rapport final (résultats à 2 ans) de l'étude ILLUMINA² prospective, multicentrique, à simple bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse NITIDES dans les lésions des artères fémoro-poplitées en Europe ;
- La publication de Steiner *et al.* (2022)³ portant sur les résultats à 2 ans de suivi de l'étude ILLUMINA.

Étude Steiner *et al.*, 2022 et rapport final de l'étude ILLUMINA

L'étude ILLUMINA avec collecte prospective des données, multicentrique européenne, non-randomisée, simple bras avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'endoprothèse NITIDES dans les lésions des artères fémoro-poplitées.

Méthode

Les patients consécutifs ayant une maladie artérielle périphérique symptomatique (catégories 2 à 5 selon la classification de Rutherford) et les critères agiographiques suivant ont été inclus dans l'étude :

- au moins une sténose et/ou occlusion d'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou d'une longueur de ≤ 14 cm ;
- sténose ou resténose de >50 % ;
- absence de stent posé antérieurement au niveau de la lésion ;
- lésions tandem (doubles) pouvaient être incluses à condition d'être espacées de ≤ 3 cm⁴.

Le critère de jugement principal de l'étude était composé de 2 co-critères :

- un **critère d'efficacité** : la perméabilité primaire à 12 mois définie comme l'absence de resténose de la lésion-cible (rapport des vitesses systoliques maximales $>2,4$).
- un **critère composite de sécurité**⁵ : la survie sans évènement majeur à 12 mois (décès, amputation du membre traité, ischémie du membre traité nécessitant un traitement chirurgical du vaisseau-cible ou une revascularisation de la lésion-cible) et sans détérioration du score de Rutherford de 2 classes ou plus ou à la classe 5 ou 6.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- succès technique ;
- décès dans les 30 jours suivant l'intervention ;
- survie sans évènement à 6, 12 et 24 mois ;
- perméabilité primaire à 6, 12 et 24 mois.

Les évènements indésirables étaient revus et adjudiqués par un comité d'évaluation indépendant (CEC).

² 28 septembre 2020. Final clinical study report - The ILLUMINA study – Innovative sirolimus self expanding drug-eluting stent for the treatment of peripheral disease: evaluation of safety and efficacy

³ Steiner S, Honton B, Langhoff R, Chiesa R, Kahlberg A, Thieme M et al. 2-Year Results With a Sirolimus-Eluting Self-expanding stent for Femoropopliteal Lesions. J Am Coll Cardiol Interv 2022 Mars 28;15(6):618-26.

⁴ Il est indiqué dans le protocole que ces critères pouvaient varier selon le pays d'inclusion des patients, cependant, les critères applicables selon chaque pays n'ont pas été fournis.

⁵ Afin de répondre à une demande de l'organisme notifié, le protocole a été modifié en cours d'étude pour redéfinir le critère principal de sécurité. Néanmoins, ce critère n'a été accepté qu'en Italie, l'amendement ayant été rejeté en France et par conséquent non soumis en Allemagne.

Résultats

Entre le 26 janvier 2016 et le 7 mars 2019, 100 patients ont été inclus dans 11 centres (3 en France, 4 en Allemagne et 4 en Italie) et constituaient la population en intention-de-traiter (ITT). Les résultats à 24 mois sont disponibles pour 90 patients (5 perdus de vue et 5 retraits de consentement au cours du suivi)⁶.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

Caractéristiques	N=100
Age (ans)	67 ± 10
Sexe (hommes)	78 (78%)
IMC, kg/m ²	26,74 ± 3,84
Tabagisme actif	39 (39%)
Index de pression systolique	0,81 ± 0,13
Claudication (Rutherford classe 2-3)	96 (96%)
Ischémie critique (Rutherford classe 4-5)	4 (4%)
Diabète	35 (35%)
Hypercholestérolémie	54 (54%)
Hypertension artérielle	69 (69%)
Maladie coronarienne	27 (27%)

– Critères de jugements principaux et résultats à 24 mois

• Efficacité

	12 mois (N=100)	24 mois (N=100)
Perméabilité primaire : Absence de revascularisation de la lésion cible cliniquement motivée ou de resténose définie par un PSVR* >2,4, n (%)	79/89** (88,8%)	63/78*** (80,9%)
Resténose définie par un PSVR >2,4, n (%)	8 (9,0%)	9 (11,5%)

* Peak systolic velocity ratio

** 11/100 (11%) patients non inclus dans l'analyse du critère de jugement principal d'efficacité.

*** 22/100 (22%) patients non inclus dans l'analyse du critère de jugement à 24 mois.

• Sécurité

	12 mois (N=100)	24 mois (N=100)
Critère composite de sécurité*, n (%)	90/93** (97%)	79/90*** (88%)
Décès, n (%)	1 (1,1%)	3 (3,3%)
Amputation, n (%)	0	0
Ischémie du membre traité nécessitant un traitement chirurgical du vaisseau-cible, n (%)	0	1 (1,1%)
Revascularisation de la lésion-cible, n (%)	2 (2,2%)	6 (6,7%)
Détérioration du score de Rutherford de 2 classes ou plus ou à la classe 5 ou 6, n (%)	0	1 (1,1%)

⁶ La publication rapporte une différence avec des résultats disponibles pour 88 patients à 24 mois.

*Il s'agit du critère de sécurité modifié, analysé sur l'ensemble des patients et pas uniquement sur les patients italiens comme indiqué dans le rapport. Le critère initial n'est rapporté ni dans la publication, ni dans le rapport.

** 7/100 (7%) patients non inclus dans l'analyse du critère de jugement principal de sécurité.

*** 10/100 (10%) patients non inclus dans l'analyse du critère de jugement de sécurité à 24 mois.

Trois patients sont décédés au cours de l'étude, parmi lesquels :

- 1 décès par infarctus du myocarde à 5 mois de suivi ;
 - 1 décès par choc septique à 13 mois de suivi ;
 - 1 décès dû au cancer du poumon à 17 mois de suivi.
-
- Critères de jugement secondaires

Le succès technique, défini comme l'implantation du stent avec une sténose angiographique résiduelle ne dépassant pas 30%, était de 85% (85/100 patients). Aucun décès lié au dispositif ou à la procédure n'a été signalé à 30 jours.

L'étude ILLUMINA rapporte des résultats à 1 et 2 ans sur l'efficacité et la sécurité du stent à élution de sirolimus NITIDES. Toutefois, cette étude n'est pas comparative et les résultats à 2 ans sont de nature observatoire. Aussi, la population analysée n'est pas la population en intention-de-traiter (n=100) comme indiqué. De ce fait, en l'absence de méthode de gestion des données manquante, un biais d'attrition ne peut être exclu. Par ailleurs, le critère principal de sécurité a été modifié en cours d'étude pour répondre à une demande de l'organisme notifié et ce critère n'a été accepté qu'en Italie, l'amendement ayant été rejeté en France et non soumis en Allemagne. Enfin, des discordances ont été notées entre la publication et le rapport d'étude en termes de suivi de patients.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude Steiner *et al.*, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté par le demandeur.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 1 méta-analyse en réseau non spécifique et 1 étude prospective multicentrique spécifique (publication et rapport d'étude) à NITIDES ont été fournies.

La méta-analyse en réseau rapporte que les endoprothèses à libération de principe actif ont la plus grande probabilité d'être le traitement le plus efficace. Néanmoins, ces résultats sont difficilement interprétables au vu des nombreuses limites.

L'étude spécifique a intégré 100 patients ayant bénéficié de l'endoprothèse NITIDES. Elle rapporte un taux de perméabilité primaire à 88,8% à 1 an et une survie sans événement majeur de 97% à 1 an.

Ces études, malgré leurs limites, rapportent des résultats favorables à l'utilisation de l'endoprothèse périphérique NITIDES dans la prise en charge de l'AOMI. Enfin, la Commission

regrette l'absence d'une étude comparative par rapport aux endoprothèses à libération de paclitaxel.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{7, 8, 9} :

Au stade claudication intermittente

- de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
- de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance),
- d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.

Au stade ischémie critique

- de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

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 prothétiques.

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.

⁷ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

⁸ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

⁹ Guide – affection de longue durée_ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Les recommandations de la HAS d'avril 2006¹⁰ sur la prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs, tenant compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter sont les suivantes :

- En cas de claudication : la revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée qu'après échec d'au moins 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou plus précocement en cas de lésion proximale invalidante ou menaçante.
- Au stade d'ischémie critique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine) : le membre doit être impérativement revascularisé.

Depuis la recommandation française en 2006, 2 recommandations positionnent le stent à libération de médicament :

- **Recommandations du KCE¹¹** en 2014 concernant l'artériopathie périphérique :
 - En cas de claudication intermittente : le stent ou une angioplastie par ballon enduit de médicament peut être considérée en prenant en compte les facteurs suivants (longueurs, complexité, calcifications et localisation de la lésion). La force de cette recommandation est faible et son niveau de preuve faible à très faible.
 - En cas d'ischémie aiguë du membre inférieur : le stent primaire ou l'angioplastie par ballon enduit de médicament peut être envisagé en prenant en compte les facteurs suivants (longueur, complexité, calcifications et localisation de la lésion). La force de cette recommandation est faible et son niveau de preuve très faible.
- **Recommandations européennes de ESC et ESV de 2017¹²** sur le diagnostic et sur la prise en charge des lésions occlusives fémoro-poplitées sont les suivantes :
 - Pour les lésions courtes (< 25 cm) : un traitement endovasculaire est recommandé en première intention (recommandation de classe I, niveau C).
 - Pour des lésions courtes (< 25 cm) : un traitement par stent à élution de principe actif peut être envisagé (recommandation de classe IIb, niveau B).

À la suite de la publication de la méta-analyse de Katsanos et dans l'attente de leurs conclusions définitives, dans un point d'information publié le 13/05/2012¹³ mis à jour le 30/03/2021¹⁴, l'**ANSM**¹⁵ a recommandé :

- D'utiliser préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel.

¹⁰ Recommandations pour la pratique clinique HAS sur la prise en charge de l'AOMI (indications médicamenteuses, de revascularisations et de rééducation. HAS. 2006. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/AOMI_recos.pdf [consulté 06/07/2022]

¹¹ Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Centre fédéral d'expertise de Soins et de Santé, 2014. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf

¹² Aboyans V. 2017 ESC (European Society of Cardiology) Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS).pdf. Eur J Vasc Endovasc Surg; 2017

¹³ Recommandation de traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-traitement-de-l-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-médicaux-au-paclitaxel-Point-d-information> ANSM mai 2019.

¹⁴ <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-larteriopathie-obliterante-des-membres-inférieurs-aomi-lutilisation-de-ballons-ou-de-stents-au-paclitaxel-doit-toujours-etre-reservée-aux-patients-les-plus-sevères>. ANSM mars 2021.

¹⁵ Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositifs médicaux au paclitaxel- Point d'Information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-médicaux-au-paclitaxel-Point-d-Information>

- De réserver aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé et être associé à la prise de décision.
- Une surveillance des patients traités avec des ballons recouverts et des stents à élution de paclitaxel est maintenue. En l'absence de donnée sur l'origine du risque de surmortalité suggéré par la méta-analyse et dans l'attente de données complémentaires, cette surveillance doit se focaliser particulièrement sur un suivi cardiovasculaire.
- De veiller à ce que les patients reçoivent un traitement médical optimal pour la prévention de la morbidité et mortalité cardiovasculaires selon les recommandations en vigueur des sociétés savantes, incluant des conseils d'adaptation du mode de vie visant la lutte contre la sédentarité par la pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du poids avec notamment une alimentation équilibrée et le sevrage tabagique.
- D'informer les patients et les professionnels de santé assurant leur suivi de la nature des dispositifs utilisés au cours des interventions.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'endoprothèse périphérique NITIDES dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes¹⁰ :

- 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.

L'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI¹⁰.

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

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 mortalité¹⁰.

L'AOMI est une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'AOMI est une pathologie rare avant 50 ans¹⁶. La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10% dans la population et augmente entre 15 et 20% chez les patients de plus de 70 ans¹⁷.

La prévalence de l'AOMI au stade claudication intermittente est de 3% chez les patients âgés entre 40 et 60 ans et de 6% chez les patients âgés de plus de 60 ans¹⁷.

Il n'existe aucune donnée précise sur la prévalence de cette maladie en France. Néanmoins, il est estimé qu'un million de Français présenterait cette maladie¹⁶.

Près de 2/3 de la population atteinte d'AOMI présente une forme asymptomatique. Il est possible pour les patients asymptomatiques d'évoluer rapidement vers des formes symptomatiques sévères, en raison de complications aiguës ou d'une faible activité physique notamment¹⁶.

D'après la conférence de consensus TASC II¹⁷, 15% des hommes et 5% des femmes ayant une sténose de plus de 50% d'une artère de la jambe seraient asymptomatiques. De même, 20 à 30% des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

4.2.3 Impact

NITIDES répond à un besoin partiellement couvert par les stents à élution de paclitaxel (réservés à une sous-population de patients¹⁵). Toutefois, la prise en charge peut également se faire avec des stents nus, des ballons nus et des ballons actifs.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population française, l'endoprothèse périphérique NITIDES a un intérêt de santé publique.

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 de NITIDES sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions de longueur ≤ 14 cm des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

¹⁶ Aboyans V. Epidemiology of lower extremity disease presse médicale 2018 ; 47, 1 : 38-36

¹⁷ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. janv 2007;45 Suppl S:S5-

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NITIDES est IRM compatible sous conditions.

Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla ou 3 Tesla (T) ;
- Gradient de champ magnétique spatial maximal de 6 140 G/cm (61,40 T/m) ;
- Système RM maximal indiqué, SAR (Specific Absorption Rate – Taux d'absorption spécifique) moyen du corps tout entier de :
 - 1 W/kg (mode de fonctionnement normal) à 1,5 T ;
 - 1 W/kg (mode de fonctionnement normal) à 3 T

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).

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Le comparateur retenu par la Commission est : « Les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR ».

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de l'endoprothèse périphérique NITIDES avec les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR. Compte tenu du contexte lié au paclitaxel, depuis la méta-analyse de Katsanos et les recommandations des autorités sanitaires, NITIDES répond à un besoin partiellement couvert.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NITIDES par rapport aux autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR.

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 à la population des patients ayant une artériopathie oblitérante symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La Commission ne dispose pas de donnée épidémiologique fiable concernant l'indication retenue.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu une endoprothèse périphérique pour le traitement d'une artériopathie oblitérante des artères fémoro-poplitées, une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT¹⁸ piloté par l'ARS Ile de France.

Pour cette analyse, ont été sélectionnés, les patients distincts ayant eu un séjour au cours duquel :

- la réalisation d'au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique a été effectué (codage CCAM EEAF002, EEAF004, EEAF006, EEPF001).
- un diagnostic principal ou relié d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été posé selon des codes CIM 10 décrivant au mieux la pathologie (code CIM10 I7020, I7080, I7021, I7081, I7090, I7091, I738, I739, I771 cf. tableau 3 ci-dessous).

Tableau 1 : Actes de pose d'une endoprothèse périphérique entre 2017 et 2021 (DIAMANT)

Actes	Libellé de l'acte	2017	2018	2019	2020	2021
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	3 655	3 682	4 161	3 992	4 570
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	11 114	10 461	10 491	9 033	9 561
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	19 917	20 240	21 644	21 227	23 741
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	4 692	4 638	4 832	4 348	5 256
Total		39 378	39 021	41 128	38 600	43 128

Tableau 2 : Codes CIM 10 utilisés pour décrire l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Code CIM 10	Libellé du code associé
I7020	Athérosclérose des artères distales, sans gangrène
I7021	Athérosclérose des artères distales, avec gangrène
I7080	Athérosclérose d'autres artères, sans gangrène

¹⁸ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

I7081	Athérosclérose d'autres artères, avec gangrène
I7090	Athérosclérose généralisée et sans précision, sans gangrène
I7091	Athérosclérose généralisée et sans précision, avec gangrène
I738	Autres maladies vasculaires périphériques précisées
I739	Maladie vasculaire périphérique sai
I771	Sténose d'une artère

Source OMS 2010

Tableau 3 : Nombre de patients pour lesquels un séjour au cours duquel un acte de pose et un diagnostic CIM 10 AOMI ont été codés de 2017 à 2021

Diagnostic principal ou relié – code CIM10 (I7020, I7080, I7021, I7081, I7090, I7091, I738, I739, I771)	Années				
	2017	2018	2019	2020	2021
Actes thérapeutiques sur les artères (EEAF002, EEAF004, EEAF006, EEPF001)	17 659	17 496	18 508	17 405	19 718

De plus, selon les experts, le nombre d'actes correspondant au sous-groupe des lésions fémoro-poplitées est compris entre 50 et 70%.

Au total, en 2019, 12 956 patients distincts ont eu un séjour avec au moins un des actes de pose d'une endoprothèse périphérique et un diagnostic d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs selon les données du PMSI (DIAMANT).

À titre informatif, le nombre d'endoprothèses périphériques (ZILVER PTX et ELUVIA) implantées depuis 2017 (données ATI) est rapporté dans le tableau ci-dessous :

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Public + Privé (Ex-DG + Ex-OQN)	4 892	9 219	8 792	7 622	8 741

La population cible de NITIDES est estimée à partir de la population rejointe et est au maximum à 13 000 patients. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.