

15 octobre 2018

Mise à jour importante de l'avis de sécurité sur le terrain

Nellix® EndoVascular Aneurysm Sealing System

Madame, Monsieur,

La surveillance continue des données d'expérience sur le terrain a indiqué que d'autres facteurs liés à l'adéquation de la procédure technique peuvent exposer les patients à un risque accru de complications liées à Nellix. Le présent avis fournit des recommandations supplémentaires en matière de procédure et de surveillance pour ces patients, et ce, à titre d'information seulement. **Aucun retour de produit n'est requis.** L'Agence de réglementation de votre pays a reçu ce communiqué.

Le présent avis constitue une mise à jour de l'avis de sécurité sur le terrain (FSN) divulgué en octobre 2016 concernant le Nellix EndoVascular Aneurysm Sealing System (« système Nellix »). L'accent a été mis sur les indications d'utilisation affinées et sur les **critères anatomiques** pour déterminer si un patient risque de subir une complication liée à Nellix. (Référence : annexe 1).

Critères procéduraux ayant une incidence sur le succès de Nellix

Les données les plus récentes indiquent que l'étendue du contact proximale et distale de l'Endobag avec le tissu non anévrisimal a des répercussions sur les résultats observés chez les patients. À ce titre, les **facteurs procéduraux** suivants contribuent considérablement à une issue favorable :

- Minimum d'oblitération proximale et distale acquise de 10 mm
- Éviter la mise en place d'un stent bas ou mal aligné

Compte tenu de ces éléments, Endologix a déterminé que la liste de critères du tableau 1 doit être remplie après la procédure pour qu'une procédure soit considérée comme techniquement adéquate. Une description détaillée de chacun de ces éléments de procédure est fournie à l'annexe 2, ainsi que des renseignements sur le calcul des zones d'oblitération à l'annexe 3. Le mode d'emploi sera mis à jour pour inclure ces informations.

Tableau 1 : Exigences post-procédurales

Oblitération distale acquise* \geq 10 mm
Oblitération proximale acquise* \geq 10 mm
Stent le plus bas à moins de 10 mm de l'artère rénale la plus basse
<i>* Remarque : les zones d'oblitération proximale et distale acquises sont définies par le fait que l'EndoBag est en contact avec la paroi aortique ou iliaque. De plus amples renseignements sur le calcul sont fournis à l'annexe 3.</i>

Définition des patients à risque

Les patients ayant déjà reçu l'implant répondant aux indications d'utilisation anatomiques affinées ont été classés dans la catégorie « Cible ». Les patients ne répondant pas à ces critères ont été classés dans la catégorie « Hors cible » avec un risque accru de subir une complication liée à Nellix, pour laquelle une surveillance plus

importante a été recommandée. Cette distinction s'était limitée aux facteurs anatomiques. Cependant, d'après l'évaluation la plus récente des données cliniques disponibles, la pertinence de la procédure est également essentielle en vue de déterminer si un patient présente un risque de survenue d'une complication liée à Nellix.

Recommandations de surveillance adaptée au patient

Comme décrit dans les mises à jour précédentes, tous les patients ont besoin d'un suivi régulier et à vie pour évaluer la performance de leur implant endovasculaire. Les médecins doivent évaluer les patients au cas par cas et prescrire un suivi adapté aux besoins et aux situations de chaque patient. Ceci est conforme aux schémas de surveillance personnalisée discutés dans les directives de pratique clinique publiées par la *Society of Vascular Surgeons* (ESVS).^{1,2} Au minimum :

1. **Tous les patients asymptomatiques doivent poursuivre au moins leur suivi annuel, et cela est particulièrement important chez ceux qui seraient maintenant considérés comme « hors cible » selon le mode d'emploi affiné pour les critères anatomiques et/ou de procédure.**
2. Une surveillance clinique accrue, y compris une TDM avec injection de produit de contraste (*Si des complications rénales ou d'autres facteurs empêchent l'utilisation d'un produit de contraste, des radiographies abdominales et une écho Doppler peuvent fournir des informations similaires*) doit être :
 - a. entreprise pour les patients présentant des résultats cliniques spécifiques (par ex., migration, endofuites ou anévrismes en expansion) ;
 - b. envisagée pour les patients présentant un risque accru de complications liées à la greffe, en particulier ceux qui ne sont pas déterminés comme « cible » du point de vue anatomique et procédural.
3. Une intervention endovasculaire secondaire supplémentaire (référence : annexe 4 précédemment fournie dans la mise à jour de l'avis de sécurité sur le terrain d'octobre 2017) ou une conversion vers une réparation chirurgicale ouverte standard doit être envisagée chez les patients qui continuent de présenter une migration, une endofuite importante, et/ou une augmentation de la taille de l'anévrisme au cours du suivi post-opératoire.

Données à l'appui de l'étude IDE aux États-Unis :

À l'aide des données de l'étude américaine IDE en date du 14 juin 2018, la **Figure 1** à travers la **Figure 3** fournit l'exemption de taux pour les différentes catégories de patients et démontre l'importance pour un patient Nellix de répondre à la fois aux critères anatomiques et aux critères procéduraux affinis.

¹ Chaikof, Elliot L., et al. « The Society for Vascular Surgery Practice Guidelines on the Care of Patients with an Abdominal Aortic Aneurysm. » *Journal of Vascular Surgery*, vol. 67, no. 1, Jan. 2018, pp. 2–77.e2.

² Moll, F.I., et al. « Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. » *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 41, 2011, pp. S1–S58.

Exemption de migration > 10 mm <i>(Ligne correspondante sur l'axe des x)</i>	12 mois	24 mois	36 mois
Cible d'un point de vue anatomique et procédural (3)	100 %	98,6 %	98,6 %
Cible d'un point de vue anatomique et hors cible d'un point de vue procédural (2)	98,0 %	95,9 %	95,9 %
Anatomiquement hors cible (1)	99,5 %	92,5 %	82,0 %

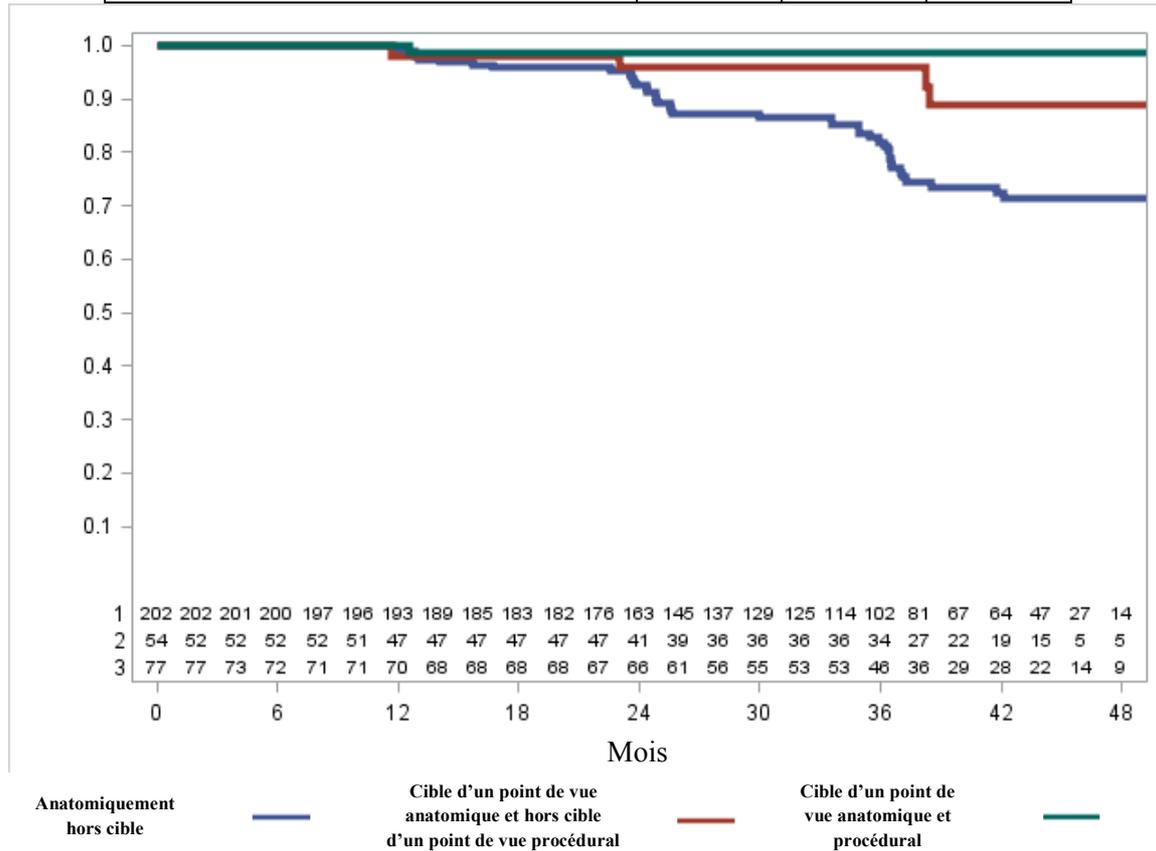


Figure 1 : Exemption de migration > 10 mm

Exemption d'élargissement de l'anévrisme <i>(Ligne correspondante sur l'axe des x)</i>	12 mois	24 mois	36 mois
Cible d'un point de vue anatomique et procédural <i>(3)</i>	100 %	98,6 %	96,9 %
Cible d'un point de vue anatomique et hors cible d'un point de vue procédural <i>(2)</i>	98,0 %	96,0 %	86,0 %
Anatomiquement hors cible <i>(1)</i>	99,5 %	94,6 %	82,8 %

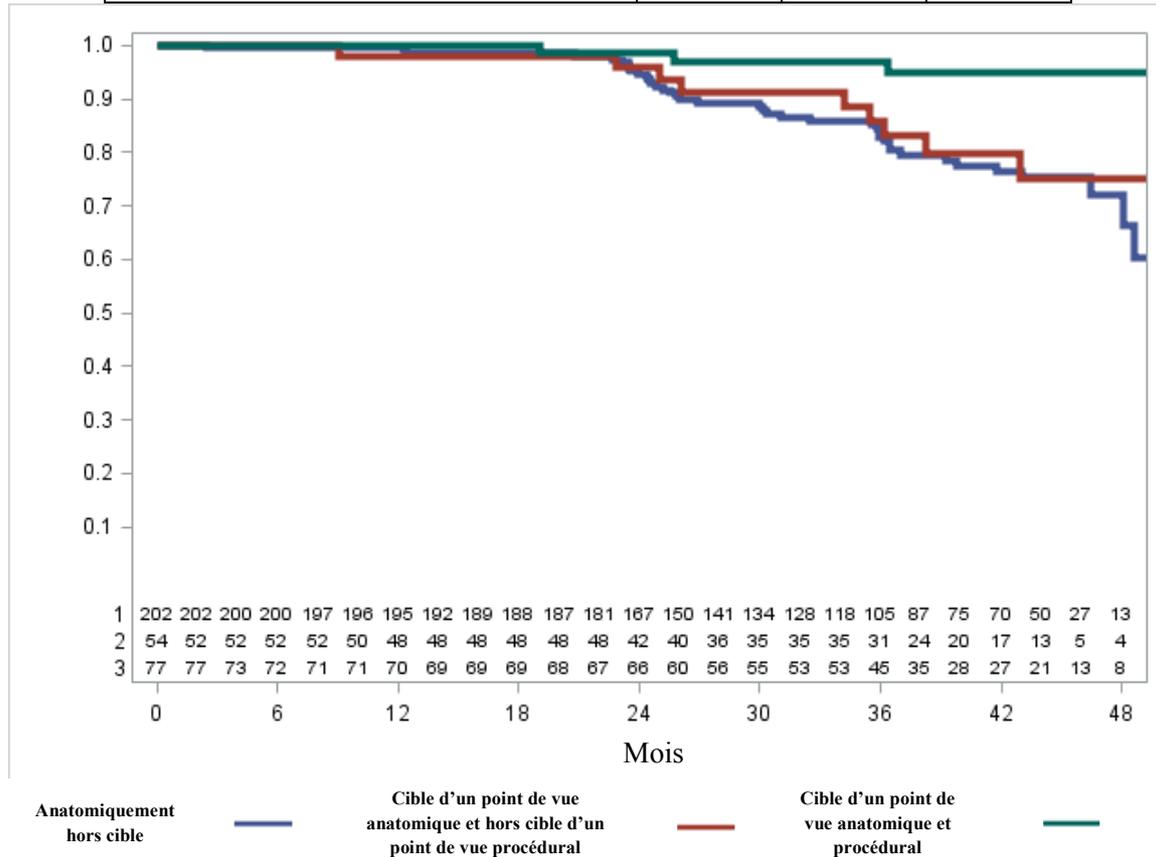


Figure 2 : Exemption d'élargissement de l'anévrisme

Exemption d'endofuites de type Ia <i>(Ligne correspondante sur l'axe des x)</i>	12 mois	24 mois	36 mois
Cible d'un point de vue anatomique et procédural (3)	100 %	98,6 %	98,6 %
Cible d'un point de vue anatomique et hors cible d'un point de vue procédural (2)	100 %	100 %	100 %
Anatomiquement hors cible (1)	97,5 %	96,4 %	92,4 %

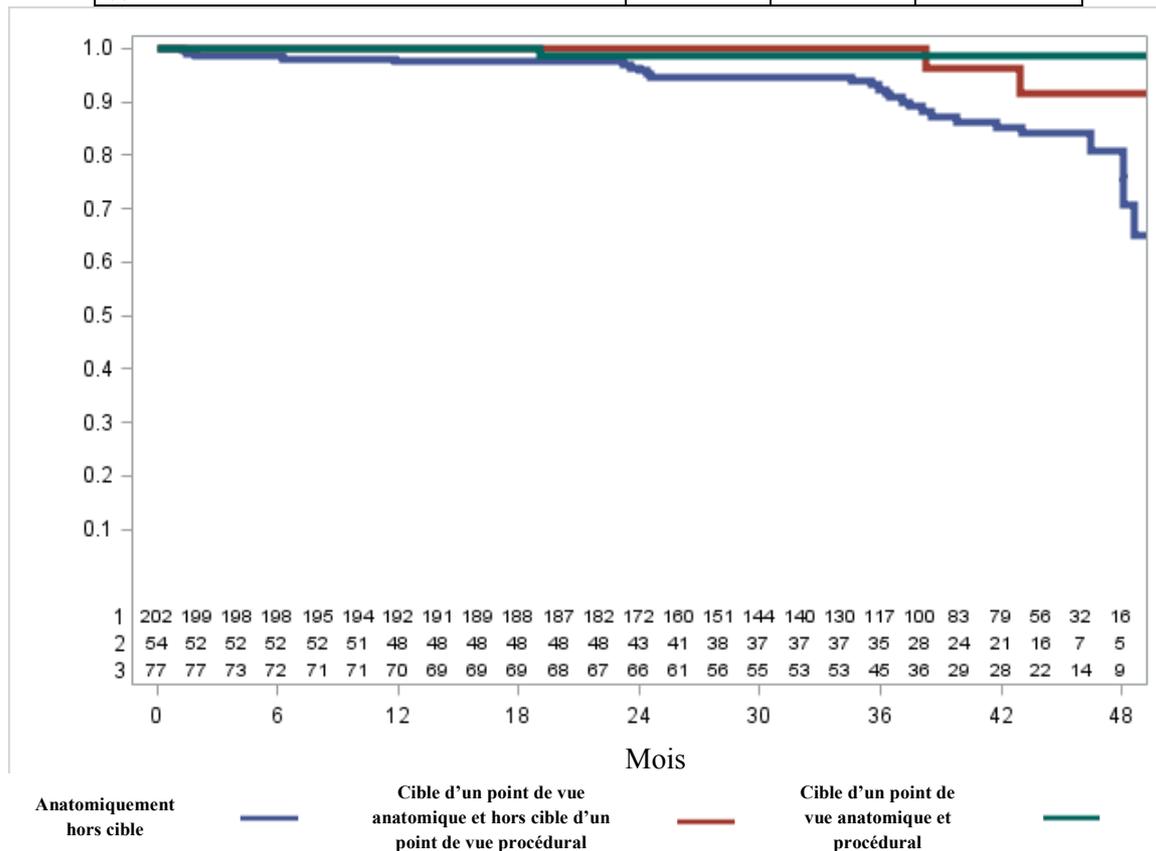


Figure 3 : Exemption d'endofuites de type Ia

Comme le montre la **figure 4** ci-dessous, il existe un faible taux de mortalité liée à l'anévrisme dans l'essai IDE pour tout patient hors cible par rapport aux patients cible à la fois d'un point de vue anatomique et procédural. Cela a été identifié à partir du protocole de suivi rigoureux requis dans le cadre de l'essai et souligne l'importance d'une surveillance adéquate du patient en fonction de la catégorie de risque qu'il présente (c.-à-d. cible ou hors cible).

Exemption de mortalité liée à l'anévrisme (Ligne correspondante sur l'axe des x)	12 mois	24 mois	36 mois
Cible d'un point de vue anatomique et procédural (3)	100	100	100
Cible d'un point de vue anatomique et hors cible d'un point de vue procédural (2)	96,3	96,3	96,3
Anatomiquement hors cible (1)	99,5	99,0	99,0

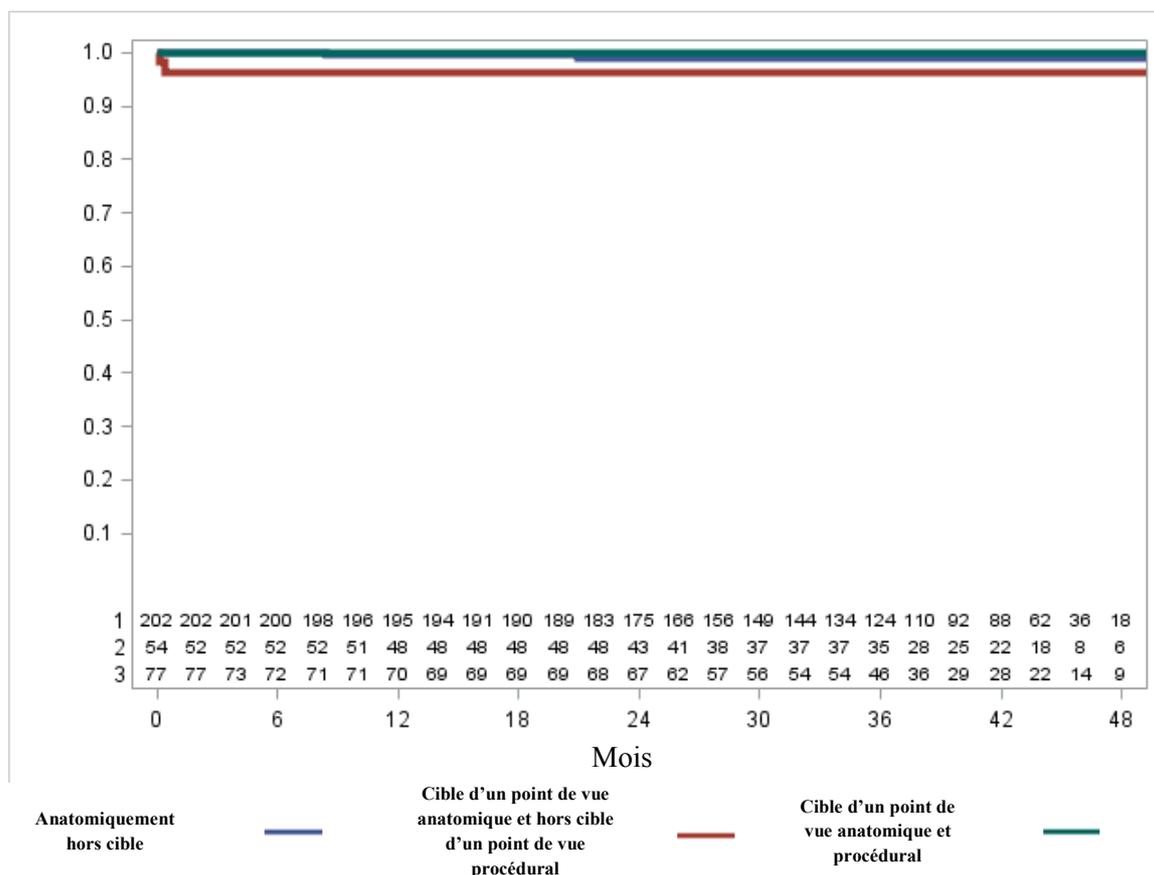
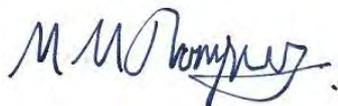


Figure 4 : Exemption de mortalité liée à l'anévrisme

Nous continuerons de surveiller l'expérience clinique avec le système Nellix, d'écouter les retours des médecins et de vous informer de toutes données importantes issues de nos programmes de pharmacovigilance. Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à cet avis et vous prions de bien vouloir le transmettre aux personnes concernées au sein de votre organisation. Si vous avez la moindre question concernant le contenu de cet avis, veuillez contacter votre représentant Endologix ou le Service clientèle d'Endologix au +31 88 116 91 01.

Le système Nellix représente un traitement novateur d'oblitération d'anévrisme endovasculaire (endovascular aneurysm sealing, EVAS), qui se distingue des dispositifs de réparation d'anévrisme endovasculaire (endovascular aneurysm repair, EVAR) classiques. Nous continuons de surveiller l'expérience clinique avec le système Nellix et nous demeurons déterminés à partager les informations pertinentes qui pourraient avoir une incidence sur la sécurité des patients ou les résultats.

Bien cordialement,



Matt Thompson, MD
Médecin en chef

Annexe 1 : Rappel des mises à jour du mode d'emploi

Dans l'avis de sécurité sur le terrain d'octobre 2016, Endologix a informé qu'elle mettait à jour le mode d'emploi (IFU) du système Nellix par rapport aux :

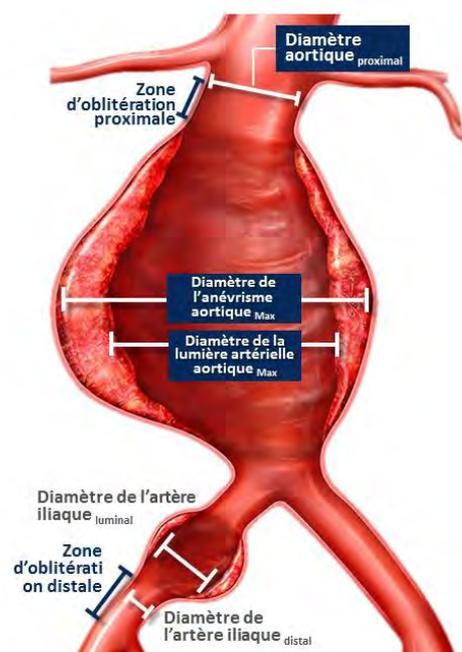
1. indications d'utilisation ;
2. critères de sélection des patients ;
3. meilleures pratiques procédurales ;

Ces mises à jour ont été faites pour réduire les risques cliniques potentiels de :

1. migration ;
2. endofuites de type I ;
3. élargissement de l'anévrisme ;

Bien que les meilleures pratiques procédurales aient été incorporées dans les avis de sécurité sur le terrain précédents, l'accent a été mis sur les indications d'utilisation affinées et sur les critères anatomiques saisis dans la **Figure 5** en vue de déterminer si un patient présente un risque de survenue d'une complication liée à Nellix.

		Bénéfice clinique	
1	Collet proximal aortique Diamètre	de Diamètre de 18-32 mm à Diamètre de 18-28 mm	Endofuite de type 1A Migration
2	Modification du diamètre du collet aortique	de $\leq 20\%$ à $\leq 10\%$	Endofuite de type 1A
3	Diamètre de l'anévrisme aortique _{Max} Diamètre de la lumière artérielle aortique _{Max}	$< 1,40$ rapport	Migration
4	Zone d'oblitération distale Diamètre de la paroi interne de l'artère iliaque Zone d'oblitération de l'artère iliaque distale	Longueur ≥ 10 mm Diamètre de 9-25 mm	Endofuites de type 1B Élargissement de l'anévrisme



Remarque : le diamètre de la zone d'oblitération de l'artère iliaque distale pour la version du Nellix 3SQ+ du dispositif est de 9-20 mm

Figure 5 : Mise à jour des facteurs anatomiques

De plus, les critères de sélection des patients et les meilleures pratiques procédurales suivants ont déjà été communiqués dans l'avis de sécurité sur le terrain d'octobre 2016 :

Mise à jour des critères de sélection des patients

Il peut y avoir un risque de déplacement de l'implant, d'endofuites et/ou d'élargissement de l'anévrisme chez les patients présentant les particularités anatomiques suivantes :

- Anatomies ne répondant pas aux critères spécifiques définis dans les indications d'utilisation
- Bifurcation aorto-iliaque étroite ne permettant pas le déploiement d'un stent expansible par ballon
- Formation d'un thrombus et/ou de calcium sur les sites d'implantation artérielle, en particulier à l'interface entre le collet aortique proximal et l'artère iliaque distale (à savoir la zone d'oblitération)

Mise à jour des meilleures pratiques procédurales

- Les patients sélectionnés doivent présenter les anatomies appropriées, telles que décrites dans les indications d'utilisation et les critères de sélection mis à jour détaillés ci-dessus.
- Pour maximiser l'oblitération par l'EndoBag :
 - Positionner le bas du premier stent Nellix aussi près que possible de l'ostium de l'artère rénale la plus caudale dans l'anatomie proximale saine
 - Positionner la partie distale de l'EndoBag dans l'artère iliaque de sorte à obtenir une oblitération d'au moins 10 mm dans l'anatomie distale saine
- Le positionnement des deux implants Nellix doit être maintenu pendant toute la durée de la procédure
- Pour le déploiement des stents Nellix, gonfler les ballons des cathéters Nellix à la pression nominale (7 atm) pendant le déploiement du stent et avant le préremplissage
- Les ballons des cathéters Nellix doivent être gonflés à la pression nominale (7 atm) pendant le durcissement du polymère
- Confirmer l'oblitération proximale et distale à l'aide de plusieurs vues angiographiques avant de retirer les deux pointes Nellix

Annexe 2 : Exigences post-procédurales

Comme nous l'avons vu plus haut, les facteurs procéduraux suivants ont été identifiés comme contribuant à déterminer si un patient présente ou non un risque de survenue d'une complication liée à Nellix :

- Absence d'oblitération proximale ou distale acquise
- Pose de stent bas/mal aligné

Oblitération proximale ou distale acquise

Bien que l'avis de sécurité sur le terrain d'octobre 2016 incluait les meilleures pratiques procédurales, l'importance d'assurer une procédure adéquate en accord avec les mises à jour précédentes du mode d'emploi concernant les critères de sélection des patients et les meilleures pratiques procédurales est devenue plus évidente. Plus précisément, les zones d'oblitération acquises comprennent les endroits où l'EndoBag est en contact avec la paroi aortique. Afin de maximiser l'oblitération EndoBag, le mode d'emploi mis à jour demande au médecin de :

- Positionner le bas du premier stent Nellix aussi près que possible de l'ostium de l'artère rénale la plus caudale dans l'anatomie proximale saine
- Positionner la partie distale de l'EndoBag dans l'artère iliaque de sorte à obtenir une oblitération d'au moins 10 mm dans l'anatomie distale saine

La **Figure 6** et la **Figure 7** montre des exemples d'oblitération proximale et distale acquise lorsque les meilleures pratiques procédurales sont suivies. La **Figure 8** fournit des exemples de pose de stents bas et de stents mal alignés.



Figure 6 : Exemple d'oblitération proximale acquise (où l'EndoBag est en contact avec la paroi aortique) ≥ 10 mm



Figure 7 : Exemple d'oblitération distale acquise (où l'EndoBag est en contact avec la paroi aortique) ≥ 10 mm

Pose de stent bas/mal aligné

Les zones d'oblitération acquise comprennent les zones où l'EndoBag est en contact avec la paroi aortique. Comme les stents bas ne maximisent pas le collet sain disponible, l'oblitération EndoBag acquise est souvent inférieure à ce qui est nécessaire. De plus, en cas de stents mal alignés, l'EndoBag n'entre pas en contact avec la paroi aortique sur toute la circonférence jusqu'au stent Nellix inférieur. Ainsi, les stents mal alignés acquièrent une oblitération EndoBag inférieure à ce qui était initialement perçu.

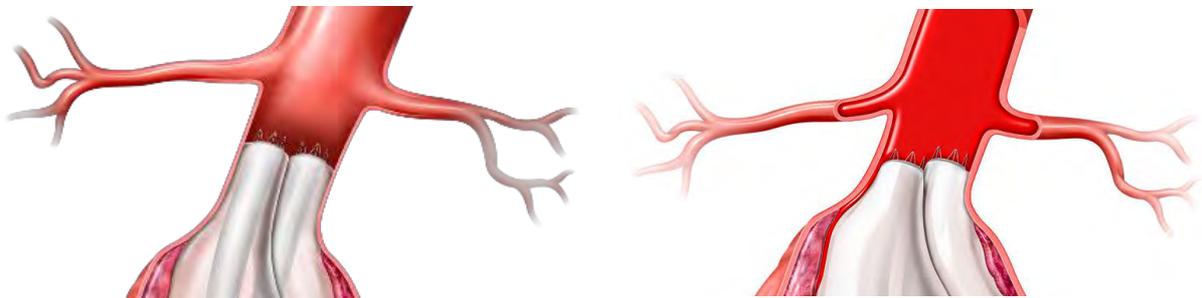


Figure 8 : Exemple de pose de stent bas (à gauche) et mal aligné (à droite)

Annexe 3 : Exemple de calcul de l'oblitération proximale acquise

L'oblitération proximale acquise est un composite des quatre variables suivantes, calculées lors du premier scanner postopératoire disponible :

1. La longueur potentielle du collet (selon le mode d'emploi : longueur de la marge inférieure de l'artère rénale la plus caudale jusqu'à un point distal où le changement de diamètre de la lumière est de 10 %, point à partir duquel on considère que le sac anévrisimal commence).
2. La longueur de l'artère rénale distale jusqu'au sommet du stent métallique Nellix droit
3. La longueur de l'artère rénale distale jusqu'au sommet du stent métallique Nellix gauche
4. 4 mm : La longueur du haut du stent métallique Nellix jusqu'au haut de l'EndoBag (c'est-à-dire le plateau EndoBag)

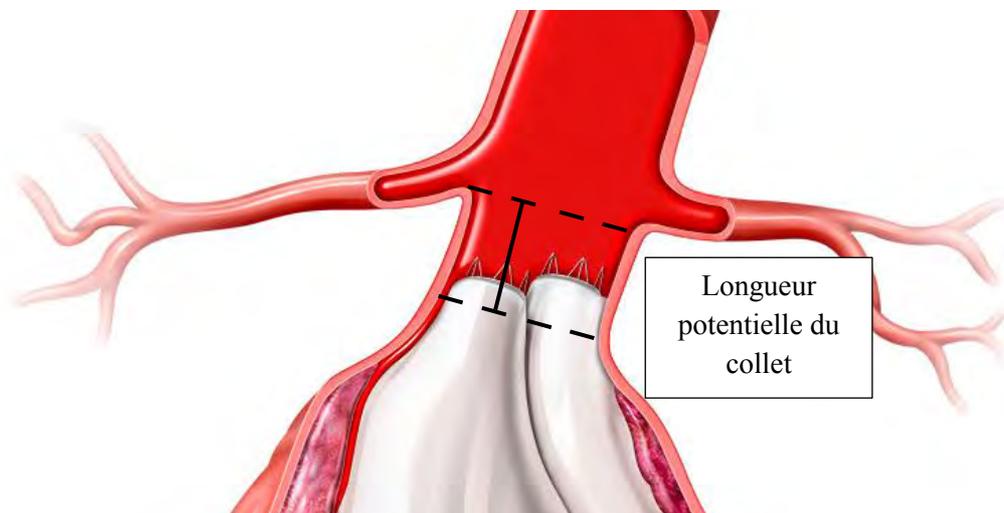


Figure 9 : Exemple de mesure de la « longueur potentielle du collet » après implantation initiale

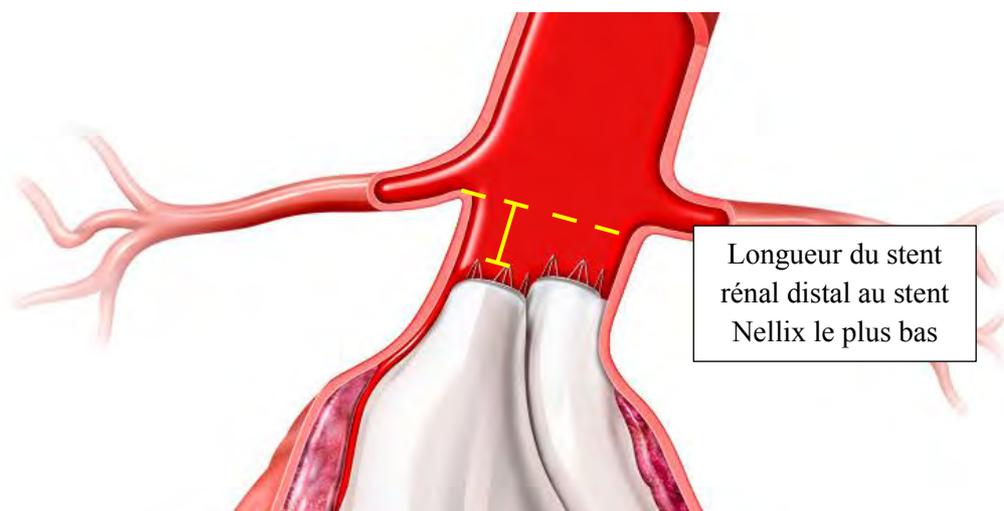


Figure 10 : Exemple de mesure de la « distance jusqu'au stent le plus bas » (c'est-à-dire la longueur de l'artère rénale distale jusqu'au sommet du stent Nellix le plus bas)

L'oblitération proximale estimée est ensuite calculée en soustrayant la distance jusqu'au stent le plus bas de la longueur de collet disponible.

Estimation de l'oblitération proximale = Longueur potentielle du collet — Distance jusqu'au stent le plus bas

L'EndoBag est fixé au stent de telle sorte que le plateau EndoBag s'aligne avec le bas du premier segment de cellules du stent, ~4 mm sous le haut du stent (**Figure 11**).

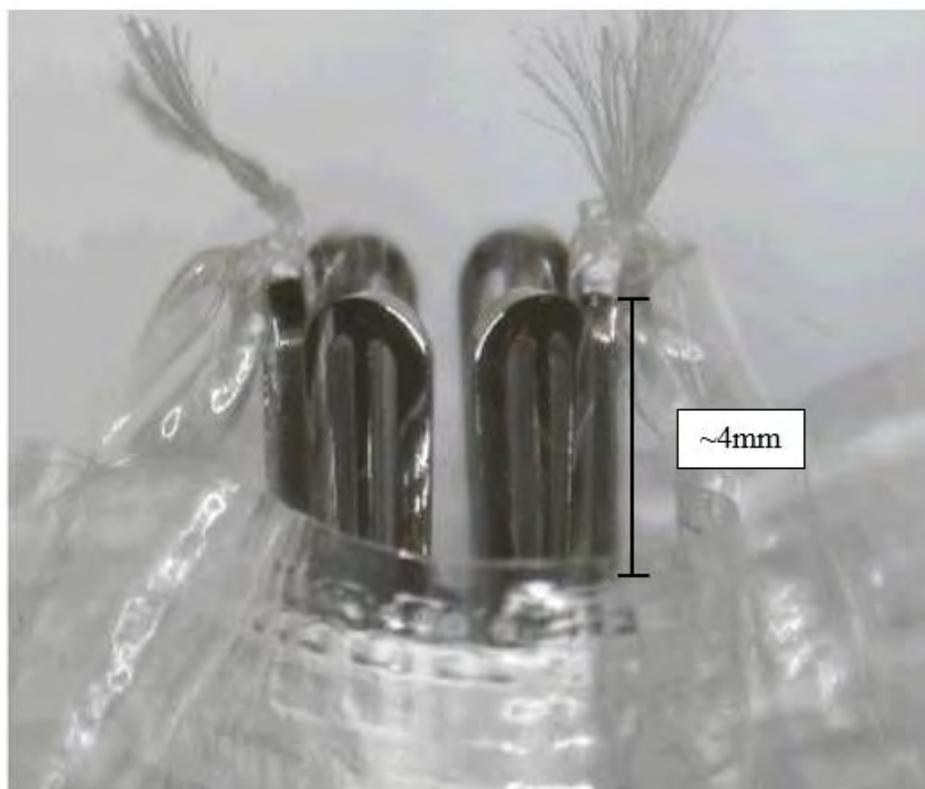


Figure 11 : Fixation de l'EndoBag au stent sur l'extrémité proximale de l'implant

Ainsi, ~4 mm sont soustraits de la variable d'oblitération proximale estimée pour se rapprocher de l'endroit où commence le plateau de l'EndoBag rempli de polymère afin d'obtenir le calcul de l'oblitération proximale acquise.

Enfin, l'oblitération proximale acquise est calculée en soustrayant 4 mm de l'oblitération proximale estimée.

Oblitération proximale acquise = Oblitération proximale estimée – 4 mm

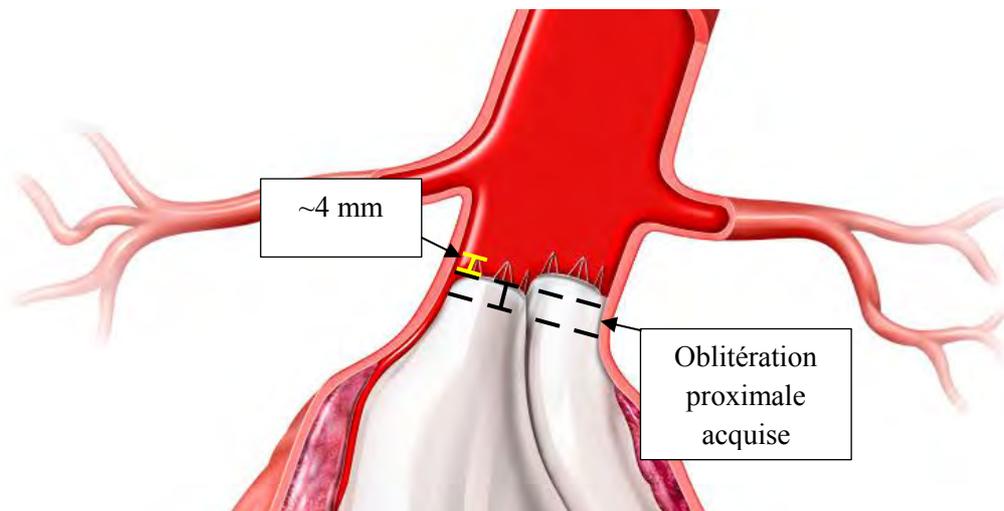


Figure 12 : Exemple des ~4 mm entre le haut du stent et la fixation EndoBag (c'est-à-dire le bas du premier segment de cellules du stent) (haut, jaune) et l'« oblitération proximale acquise » (bas, noir)

Annexe 4 : Rappel des options de traitement pour intervention secondaire

(Veuillez noter que les preuves cliniques permettant d'étayer la sécurité de ces techniques sont limitées)

Endologix ne recommande pas ou n'approuve pas l'utilisation de ses produits en dehors d'une utilisation conforme à leurs indications. Les informations suivantes sont divulguées uniquement dans l'intérêt de la sécurité des patients. Endologix dispose de données limitées concernant les utilisations en dehors du cadre prévu. Si un médecin décide d'utiliser Nellix hors du cadre prévu dans l'intérêt d'un patient, il est essentiel que le médecin soit suffisamment informé pour évaluer cette option.

Options de traitement en cas de migration isolée

En cas de migration isolée, en présence d'oblitération proximale et distale et en l'absence d'endofuites, une option de traitement à envisager consiste à renforcer toute la longueur de chaque stent existant avec un stent Nellix supplémentaire (sans polymère), pour conférer une résistance vis-à-vis du déplacement latéral ou antérieur. En présence d'une oblitération proximale et distale et d'une migration de l'implant < 10 mm, Endologix recommande une option de surveillance de routine via l'utilisation d'une tomographie par densitométrie (TDM) avec ou sans produit de contraste. La **Figure 13** illustre une migration Nellix isolée convenant au renforcement Nellix.

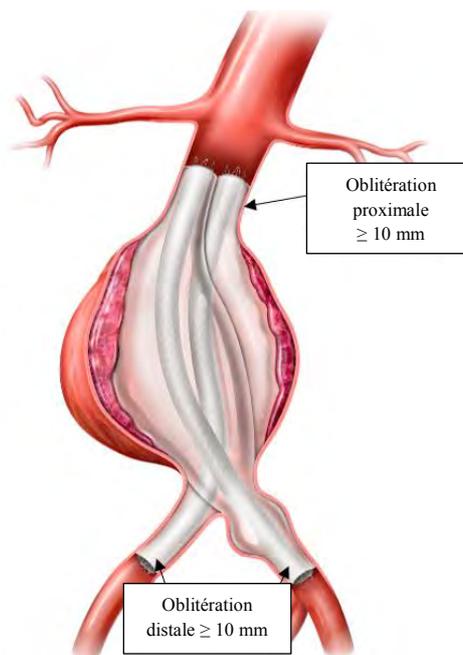


Figure 13 : Exemple de migration Nellix convenant au renforcement Nellix

Options de traitement en cas de migration avec endofuites de type Ia associées

Pour les sujets présentant une migration et une endofuite de type Ia associée, les options à envisager incluent le traitement avec le dispositif Nellix comme extension proximale, connu sous le nom de prolongateurs proximaux (quand > 30 mm de collet infrarénal sont disponibles) et l'utilisation de prolongateurs proximaux en association avec des extensions de prothèse disponibles sur le marché dans les artères viscérales (quand < 30 mm de collet infrarénal sont disponibles). La **Figure 14** illustre une migration Nellix associée à une endofuite de type Ia convenant au traitement par extension proximale de Nellix uniquement, tandis que la **Figure 15** illustre une migration Nellix associée à une endofuite de type Ia, pour laquelle le recours à un prolongateur proximal Nellix et à des extensions de prothèse viscérales sont recommandés.

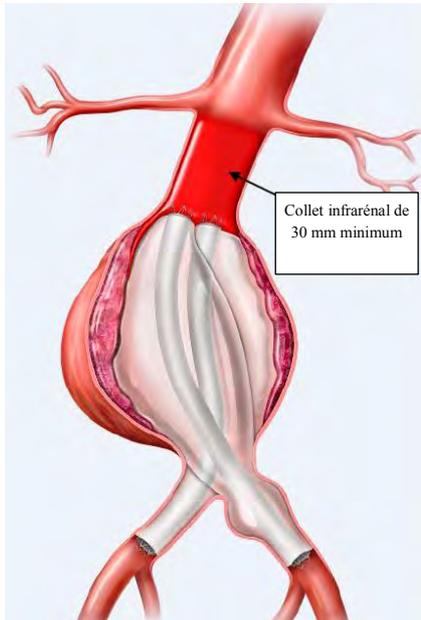


Figure 14 : Exemple de migration et d'endofuite de type Ia convenant aux prolongateurs proximaux Nellix

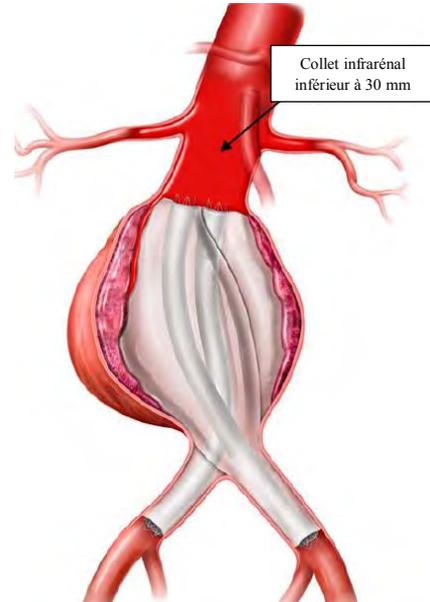


Figure 15 : Exemple de migration et d'endofuite de type Ia convenant aux prolongateurs proximaux Nellix avec extensions de prothèses disponibles sur le marché dans les artères viscérales

La **Figure 16** fournit une illustration post-traitement avec des prolongateurs proximaux Nellix et la **Figure 17** fournit une illustration post-traitement avec des prolongateurs proximaux Nellix et des extensions de prothèse disponibles sur le marché dans les artères viscérales.

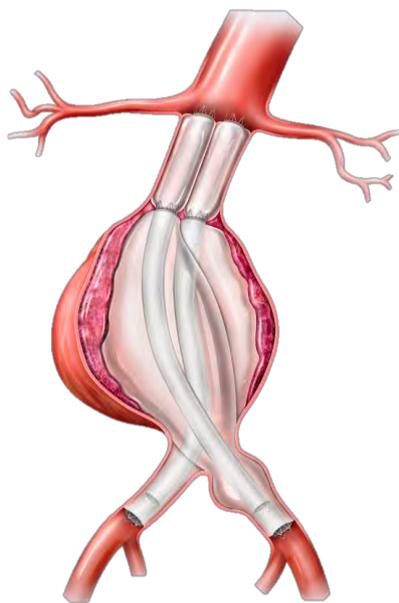


Figure 16 : Post-traitement avec prolongateurs proximaux Nellix

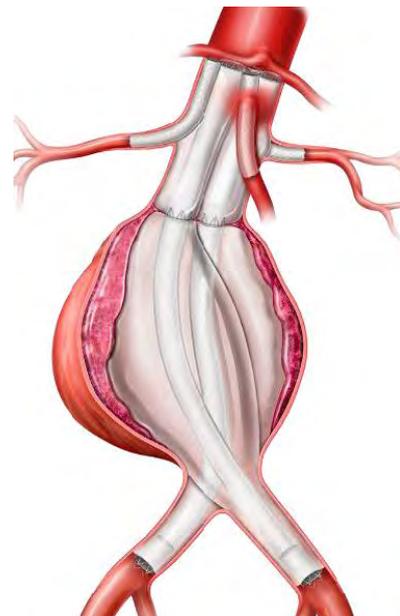


Figure 17 : Post-traitement avec prolongateurs proximaux Nellix et extensions de prothèse disponibles sur le marché dans les artères viscérales

Options de traitement en cas d'endofuite de type Ia isolée

Pour les sujets présentant une endofuite de type Ia isolée (sans migration), les options à envisager comprennent le traitement par coils/agents emboliques liquides si l'implant Nellix est positionné correctement (c.-à-d. si le bas du premier stent est aligné avec l'origine distale de l'artère rénale la plus caudale) et le traitement par coils/agents emboliques liquides avec des stents couverts sur l'extrémité proximale disponibles sur le marché si l'implant Nellix n'est pas positionné correctement (c.-à-d. trop en dessous des artères rénales), avec une oblitération proximale d'au moins 10 mm. La **Figure 18** illustre une endofuite Nellix de type Ia convenant à un traitement par coils/agents emboliques liquides uniquement si les stents Nellix d'origine sont positionnés correctement. La **Figure 19** illustre une endofuite Nellix de type Ia convenant au traitement par coils et agents emboliques liquides avec extension proximale en raison d'un mauvais positionnement des stents Nellix d'origine.

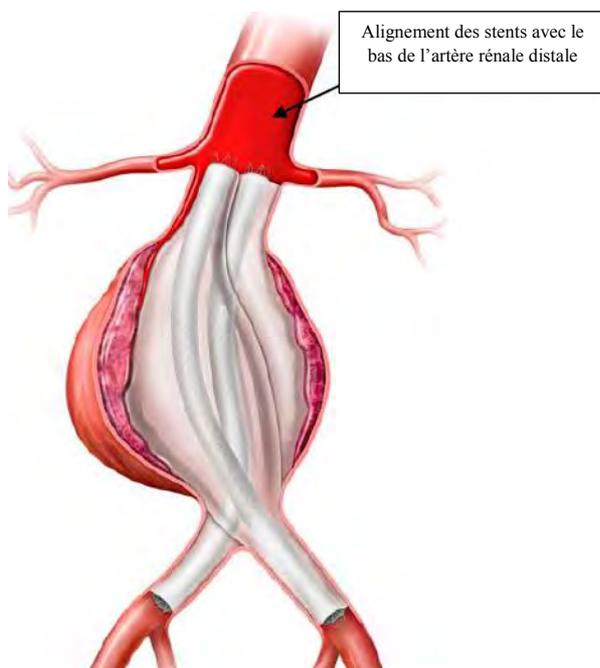


Figure 18 : Exemple d'endofuite Nellix de type Ia convenant au traitement par coils et agents emboliques liquides uniquement avec positionnement correct des stents

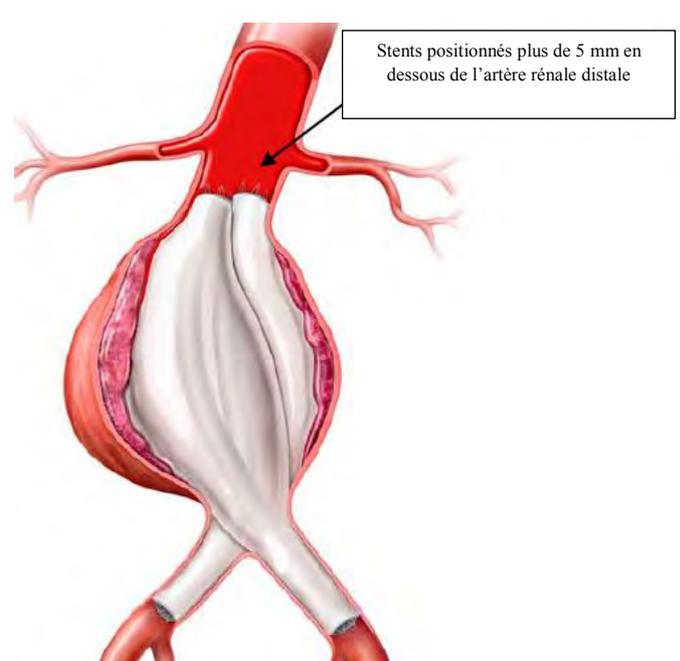


Figure 19 : Exemple d'endofuite Nellix de type Ia convenant au traitement par coils et agents emboliques liquides avec extension proximale en raison d'un mauvais positionnement des stents

La **Figure 20** fournit une illustration post-traitement avec coils et agents emboliques liquides uniquement et la **Figure 21** fournit une illustration post-traitement avec coils, agents emboliques liquides et prolongateurs proximaux.

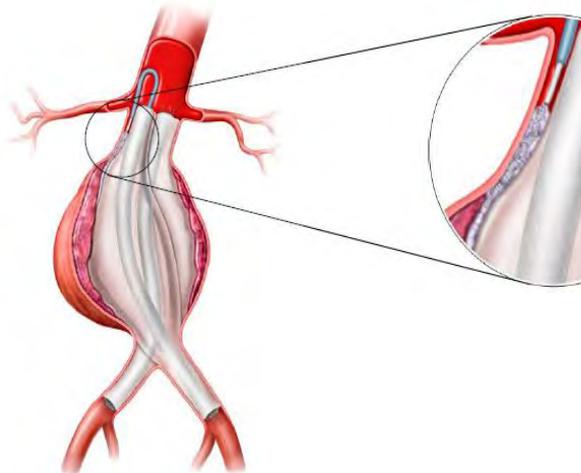


Figure 20 : Post-traitement avec coils et agents emboliques liquides uniquement

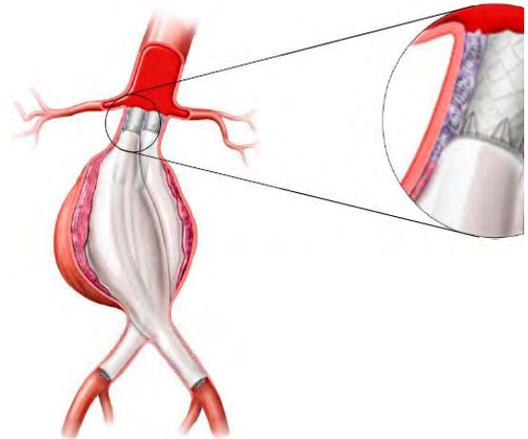


Figure 21 : Post-traitement avec coils, agents emboliques liquides et prolongateurs proximaux

Options de traitement en cas d'endofuite de type Ib

Pour les sujets présentant des endofuites de type Ib, l'utilisation de l'endoprothèse iliaque Ovation iX comme prolongateur distal pour rétablir la zone d'oblitération constitue une option de traitement éventuelle. La **Figure 22** illustre une endofuite de type Ib convenant à une extension distale et la **Figure 23** fournit une illustration post-traitement avec prolongateurs distaux.

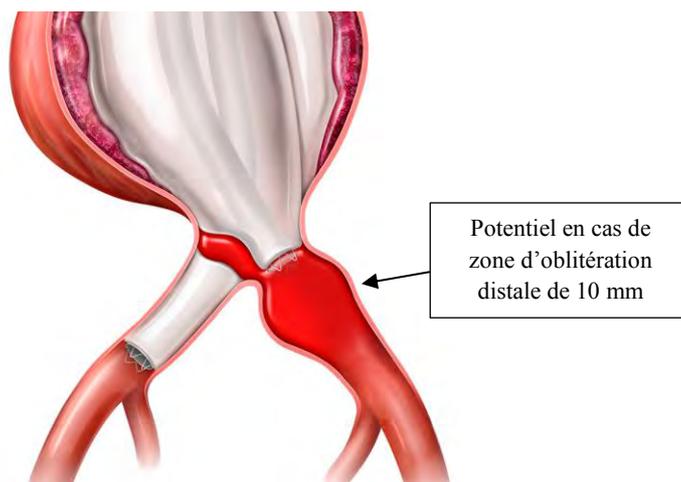


Figure 22 : Exemple d'endofuite Nellix de type Ib convenant à une extension distale avec endoprothèse iliaque Ovation iX

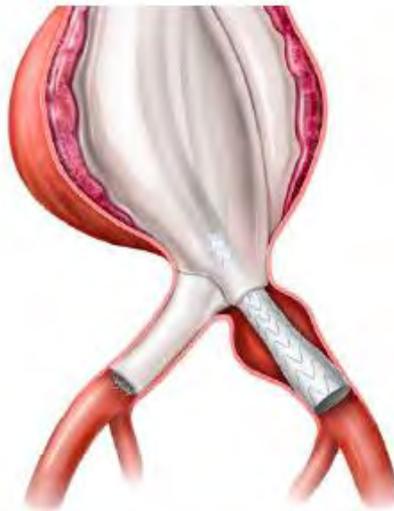


Figure 23 : Post-traitement avec extension distale par endoprothèse iliaque Ovation iX

Options de traitement en cas d'élargissement de l'anévrisme

Pour les sujets présentant un élargissement de l'anévrisme, si une endofuite de type Ia/Ib est détectée, le traitement de l'endofuite tel que décrit ci-dessus peut également permettre de traiter l'élargissement de l'anévrisme.

Si l'élargissement de l'anévrisme survient en l'absence d'une endofuite de type Ia/Ib, le traitement par endoprothèse iliaque Ovation iX comme prolongateur distal constitue une option à envisager, car l'élargissement de l'anévrisme peut survenir en raison de l'absence d'apposition de l'EndoBag sur la paroi artérielle permettant la pressurisation du sac anévrisimal. Comme illustré dans la **Figure 24** ci-dessous, en cas d'oblitération distale inadéquate, le sac anévrisimal peut être pressurisé en raison du thrombus entre l'artère iliaque et la partie distale de l'implant Nellix. La pressurisation du sac anévrisimal entraîne une accumulation de thrombus et un élargissement de l'anévrisme. Pour éviter un élargissement supplémentaire de l'anévrisme, l'oblitération distale entre la paroi de l'artère iliaque et l'EndoBag peut être rétablie grâce à une extension distale à l'aide de l'endoprothèse iliaque Ovation iX.



Figure 21 : Image de l'élargissement de l'anévrisme provoqué par la pressurisation