



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	CODMAN ENTERPRISE , stent intracrânien auto-expansible
Modèles et références retenus :	Voir page 3
Fabricant :	CODMAN & SHURTLEFF INC.
Demandeur :	CODMAN, division d'ETHICON SAS
Données disponibles :	Les données fournies par la firme sont : - Trois nouvelles séries de cas. - Le protocole de l'étude post-inscription demandé par la CEPP lors de l'inscription de CODMAN ENTERPRISE, - Le protocole de l'étude Sunrise, registre Européen dont l'objectif est d'évaluer la performance et la tolérance du stent CODMAN ENTERPRISE dans le traitement des anévrismes intracrâniens. L'étude Mocco et al est une série de cas multicentrique (10 centres aux Etats-Unis) incluant 141 patients (142 anévrismes, 143 stents implantés), ayant un anévrisme rompu ou non rompu à large collet sacciforme ou fusiforme. Les circonstances de découverte des anévrismes étaient les suivantes : découverte fortuite (86 patients), récurrence d'anévrisme découvert lors d'un contrôle (26 patients), hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) (16 patients), signe d'appel neurologique (perte de connaissance, crise convulsive, troubles visuels, difficulté de déglutition...) (13 patients). La durée de suivi maximale était de 6 mois.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans le traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.
Indications :	Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- L'utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée - L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un

	spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).
Amélioration du SR :	ASR V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un registre prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques. Une communication annuelle de ce suivi devra être faite auprès de la CNEDiMTS. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge. La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.
Population cible :	300 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Références	Diamètre du stent déployé (mm)	Longueur du stent déployé (mm)	Longueur du système d'insertion (mm)
ENC451412	4,5	14	12
ENC452212		22	
ENC452812		28	
ENC453712		37	
ENC451425	4,5	14	25
ENC452225		22	
ENC452825		28	
ENC453725		37	

■ Conditionnement

Unitaire

■ Applications

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

Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible

Historique du remboursement

CODMAN ENTERPRISE a fait l'objet d'une première demande d'inscription sous nom de marque (avis de la CEPP du 30 mai 2007). CODMAN ENTERPRISE est inscrit sur la LPPR par arrêté du 27 décembre 2007 (JO 18 janvier 2008)

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le BSI Product Services (n°0086), Royaume-Uni.

■ Description

CODMAN ENTERPRISE est un stent intracrânien auto-expansible en nitinol, avec 4 repères radio-opaques à chacune de ses extrémités (distale et proximale).

Le système d'insertion comprend :

- un guide d'insertion, composé d'un fil central en nitinol sur lequel s'échelonnent des marqueurs radioopaques. Le stent est pré-chargé sur le guide d'insertion

■ Fonctions assurées

Aide à l'occlusion endovasculaire d'anévrismes intracrâniens par confinement de microspires à libération contrôlée.

■ Acte ou prestation associée

EASF001	4.3.8. Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	4.3.8. Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF011	4.3.8. Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	4.3.8. Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Rappel de l'avis de la commission et des données fournies lors de la première inscription :

Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables est argumenté :

- Par les résultats de 2 études cliniques prospectives, non comparatives, non publiées. Ces études de faisabilité avaient inclus 61 patients ayant des anévrismes sacciformes rompus ou non rompus à large collet. La durée moyenne de suivi était de 6 mois. L'évaluation portait sur un critère de jugement angiographique immédiatement après l'intervention : le pourcentage de succès de la procédure (succès de l'implantation du stent avec un positionnement satisfaisant de masse de coïl sans aucun événement indésirable grave rapporté au cours de l'intervention). Le pourcentage de succès était de 27/30 (90%). Le taux moyen d'occlusion de l'anévrisme à 6 mois était de 93,9% et 92,0%.

La qualité méthodologique de ces études a été jugé faible compte tenu notamment :

- de la durée de suivi faible (recul de 6 mois),
- du nombre limité de patients dans chaque étude (environ 30 patients).

Le renouvellement était subordonné à la mise en place d'un registre prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité.

- Les données de matériovigilance

Aucune notification de matériovigilance n'a été rapportée.

L'analyse des données disponible était favorable à l'utilisation de CODMAN ENTERPRISE.

Néanmoins la Commission estimait nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires.

Nouvelles données fournies pour le renouvellement d'inscription :

Les données fournies par la firme sont :

- Trois séries de cas¹, ², ³.

¹ J Mocco, Kenneth V. Snyder, Felipe C. Albuquerque, Bernard R. Bendok et al. Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent: A multicenter registry. J Neurosurg; 110:35-39, 2008.

² Boris Lubicz ; Olivier François, Marc Levivier, Jacques Brotchi, Danielle Balériaux I. : Preliminary experience with the enterprise stent for endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: potential advantages and limiting characteristics Neurosurgery 62 (5), 2008: 1063-70

³ J.P.P. Peluso; W.J. van Rooij, M. Sluzewski, G.N. Beute: A New Self-Expandable Nitinol Stent for the Treatment of Wide-Neck Aneurysms: Initial Clinical Experience AJNR; 29:1405-08, 2008

- Le protocole de l'étude post-inscription demandé par la CEPP lors de l'inscription de CODMAN ENTERPRISE,
- Le protocole de l'étude Sunrise, registre Européen dont l'objectif est d'évaluer la performance et la tolérance du stent CODMAN ENTERPRISE dans le traitement des anévrismes intracrâniens.

L'étude Mocco⁴ et al est une série de cas multicentrique (10 centres aux Etats-Unis) incluant 141 patients (142 anévrismes, 143 stents implantés), ayant un anévrisme rompu ou non rompu à large collet sacciforme ou fusiforme. Les circonstances de découvertes des anévrismes étaient les suivantes : découverte fortuite (86 patients), récurrence d'anévrisme découverte lors d'un contrôle (26 patients), hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) (16 patients), signe d'appel neurologique (perte de connaissance, crise convulsive, troubles visuels, difficulté de déglutition...) (13 patients). La durée de suivi maximale était de 6 mois.

Les résultats angiographiques sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats angiographiques initiaux de l'étude Mocco et al

Résultats	Nombre d'anévrismes
100% occlusion	35
≥95 à <100% occlusion	32
≥90 à <95% occlusion	14
80-90% occlusion	11
<80 % occlusion partielle	12
Echec de la procédure de coiling ¹	3
Echec de la mise en place du stent ⁴	4
Bon déploiement du stent seul	25
Décision de ne pas poser de coils durant la procédure	3
Taux d'occlusion non enregistrés	3
Total	142

1. prolapsus de coils dont 2 étaient liés à un mouvement non intentionnel du stent.

². 2 cas étaient dus à un mauvais déploiement du stent, 1 à un vasospasme consécutif au déploiement du stent et 1 thrombose intra-stent résolue par l'administration d'abciximab.

13 cas d'événements indésirables ont été rapportés :

- 9 événements transitoires : 5 événements au niveau du site d'accès (2 hématomes rétropéritonéaux, 1 pseudo-anévrisme brachial, 1 hématome inguinal superficiel et 1 épisode de saignement inguinal), 1 cas d'épisode d'hypothermie post-anesthésie, 1 crise convulsive chez un patient ayant des antécédents convulsifs, 1 cas d'accident ischémique transitoire avec dysphagie sans lésion caractérisée à l'imagerie et 1 cas d'amaurose transitoire.
- 4 événements morbides permanents: 1 accident vasculaire cérébral per opératoire, 1 hémorragie intra-cérébrale post-procédurale, 1 accident vasculaire cérébelleux, 1 événement indésirable grave (mRS 4) dû à la perforation du sac anévrisimal par le micro-cathéter (pendant le coiling)

La mortalité était de 3/141 (2%). Les raisons étaient : perforation de l'anévrisme durant la procédure de « coiling » chez 1 patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu et 2 décès associés aux complications hémorragiques chez des patients ayant un anévrisme intracrânien rompu.

L'étude Lubicz est une série de cas monocentrique incluant 14 patients (15 anévrismes) ayant un anévrisme non rompu à large collet ou fusiforme. Seuls les résultats postopératoires sont décrits.

L'étude Peluso et al est une série de cas monocentrique incluant 15 patients (16 anévrismes) ayant un anévrisme intracrânien à large collet. La durée de suivi pour les résultats cliniques était de 6 semaines, la durée de suivi des résultats cliniques était de 6 mois.

Les 2 séries de cas monocentriques de Peluso et al et Lubicz et al n'ont pas été retenues compte tenu de leur faible niveau de preuve (très faible nombre de patients inclus, durée de suivi).

Données de matériovigilance

En France, aucun incident de matériovigilance n'a été déclaré depuis la commercialisation du stent ENTERPRISE en janvier 2007.

De janvier 2007 (mise à disposition) au 31 mars 2009, 14 991 stents ENTERPRISE ont été implantés dans le monde. Durant cette période, 24 cas de matériovigilance ont été rapportés au cours de 15 procédures (15 stents ENTERPRISE), ce qui représente une incidence de 0,16%.

La qualité méthodologique des études fournies pour le renouvellement d'inscription est faible (série de cas incluant un faible nombre de patients). L'analyse des données disponible est cependant favorable à l'utilisation de CODMAN ENTERPRISE.

Néanmoins la Commission estime la réalisation d'études post-inscription indispensables.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

Le traitement s'adresse aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans les anévrismes non rompus, le patient est asymptomatique. Les options possibles sont l'abstention thérapeutique, le traitement endovasculaire et le traitement chirurgical. Le choix thérapeutique est effectué par une équipe multidisciplinaire, dans le cadre de la prévention d'un risque à moyen ou long terme. Le risque de rupture de l'anévrisme est évalué par rapport aux risques liés à l'intervention d'exclusion de l'anévrisme. Si l'abstention thérapeutique est souvent préférée pour les anévrismes d'une taille inférieure à 5 à 7 mm environ⁴, l'existence de facteurs de risque peut plaider pour une intervention, notamment dans les cas suivants :

- contexte familial
- anévrisme de grande taille (> 10 mm), chez un sujet jeune ou s'il est associé à un facteur de risque (hypertension artérielle, tabagisme, etc...)
- anévrisme de taille supérieure à 3 mm s'il est associé à un autre anévrisme ayant déjà saigné

L'exclusion d'un anévrisme non rompu peut également être requise avant la mise en oeuvre de programmes thérapeutiques particuliers (chirurgie cardiaque, hémodialyse au long cours pour les polykystoses familiales rénales, anticoagulation de longue durée quelle qu'en soit l'origine).

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par micro-spires est une alternative au traitement chirurgical classique, qui consiste à mettre en place un ou plusieurs clips sur le collet anévrisimal, après dissection du vaisseau porteur puis du collet et du sac, permettant ainsi d'exclure totalement l'anévrisme de la circulation. Le clip, généralement en titane, se referme autour du collet et interrompt la communication entre l'anévrisme et l'artère.

Le traitement endovasculaire par micro-spires comme le traitement chirurgical par clips présentent des contraintes pouvant faire préférer une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, suite à l'étude ISAT⁵, le traitement endovasculaire est conseillé dans la majorité des formes d'hémorragie anévrismale jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

La largeur du collet et la morphologie de l'anévrisme sont les deux facteurs qui peuvent rendre la mise en place des micro-spires impossible. La technique dite de « reconstruction » consiste à placer un ballon dans l'artère pour occlure temporairement le collet de l'anévrisme pendant la mise en place des micro-spires, afin de les maintenir dans la cavité anévrismale. Un stent peut être proposé dans les cas où la technique de « reconstruction » est inopérante, du fait d'un collet trop large, dans les anévrismes fusiformes ou dans les anévrismes disséquants. Leur utilisation augmente cependant les risques de la procédure du fait de la difficulté de navigation (risque de

⁴ Mitchell P. et al, Lancet Neurol. 2004, 3 : 85-92

⁵ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. Lancet. 2005 ; 366 : 809-817

dissection artérielle) et du risque thrombo-embolique (imposant une prémédication de 3 jours par deux antiagrégants plaquettaires lorsque l'intervention est programmée).

Selon les experts, l'utilisation d'un stent peut également être proposée en cas de migration spontanée d'un coïl lors de sa mise en place (procédure dite de « sauvetage ») ou à distance de la procédure.

Les traitements chirurgicaux classiques, lorsqu'ils sont possibles, s'adressent principalement aux anévrismes ne pouvant pas être traités par voie endovasculaire (collet trop large ou anévrismes incluant des branches collatérales, notamment les anévrismes de l'artère cérébrale moyenne).

Il existe un intérêt thérapeutique au traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens.

CODMAN ENTERPRISE a une place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. CODMAN ENTERPRISE peut également être proposé en cas de migration spontanée d'un coïl lors de sa mise en place ou à distance de la procédure. En dehors des traitements chirurgicaux classiques (à condition qu'ils soient possibles), il n'existe pas d'alternative à l'utilisation d'un stent intracrânien dans les indications concernées.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des anévrismes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques :

- Anévrisme rompu

Selon les séries publiées, le risque de décès immédiat secondaire à une rupture anévrismale est compris entre 16 et 66 %. Dans les cas de survie la rupture peut entraîner une hypertension intracrânienne aiguë, une hémorragie intracérébrale ou un spasme des artères cérébrales (secondairement responsable d'une ischémie cérébrale) et des complications pouvant aller jusqu'à un état de dépendance plus ou moins prononcé ou au décès du patient. L'ischémie cérébrale retardée est responsable d'environ 1/3 de la mortalité et de la moitié environ de la morbidité des patients hospitalisés pour rupture anévrismale. Après une rupture anévrismale, un saignement réapparaît dans 9 à 44 % des cas. Il majore la gravité de la rupture initiale et représente une cause fréquente de décès, justifiant un traitement rapide de l'anévrisme.

- Anévrisme non rompu

Une taille supérieure à 5 mm est associée à un risque hémorragique actuariel de 2 et 4 %, représentant un risque significatif au cours de la vie pour les personnes jeunes.

Le risque de rupture est majeur pour les anévrismes géants (> 25 mm) non traités, et il est associé à des taux de décès importants : 68% à 2 ans et 85% à 5 ans.

Le risque de rupture par hémorragie des anévrismes à collet large est estimé identique à celui des anévrismes à collet étroit, cependant leur traitement pose des problèmes techniques plus complexes.

Les anévrismes artériels intracrâniens sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données issues d'autopsies montrent que 1 à 2 % de la population est atteinte d'anévrismes intracrâniens (tous types confondus). Le risque global de rupture est estimé à 10 cas pour 100 000 habitants/an. Ce risque est minoré pour la tranche d'âge 0-34 ans (1,22/100 000) et majoré pour la tranche d'âge 65-74 ans (44,5/100 000).

2.3 Impact

Compte tenu de l'existence d'un comparateur remplissant les mêmes fonctions, CODMAN ENTERPRISE répond à un besoin déjà couvert.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquérir des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

CODMAN ENTERPRISE présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.

Eléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales
Néant

- Modalités d'utilisation et de prescription
 - Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
 - Utilisation doit être réservée à des équipes compétentes

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de CODMAN ENTERPRISE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement simple ou la technique de reconstruction par ballon est impossible.

Amélioration du Service Rendu

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits à la LPPR.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

- Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un suivi de cohorte prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques.
Une communication annuelle de ce suivi devra être faite auprès de la CNEDiMTS.
L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.
- La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.

Durée d'inscription proposée :

3 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens à large collet.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2006 et 2007 est la suivante :

Année	2006	2007
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien par voie artérielle transcutanée : Actes EASF001 – EASF010 – EASF011 – EASF 013	2787	2915

La répartition du traitement des anévrismes intracrâniens traités par voie endovasculaire est la suivante : environ 60% sont traités par micro-spires seules, environ 30% par micro-spires mises en place à l'aide d'un ballon et jusqu'à 10 % justifient l'emploi combiné d'un stent et de micro-spires.

Au total, la population cible de CODMAN ENTERPRISE peut être estimée à environ 300 patients par an.